Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. R. Fikentscher

Verschiedene Aspekte zum Syndrom der „testikulären Feminisierung"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ELEANOR SUTHERLAND
aus Alix/Kanada

7697

1963

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. R. Fikentscher

Verschiedene Aspekte zum Syndrom der „testikulären Feminisierung"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ELEANOR SUTHERLAND
aus Alix/Kanada

1963

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Fikentscher

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhaltsangabe

	Seite
Einleitung	
Uebersicht über die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen	1
Darstellung der testikulären Anomalien intrauteriner Herkunft	2
Testikuläre Tumoren mit heterosexueller Aktivität	3
Ovarielle Anomalien intrauteriner Herkunft	4
Ovarialtumoren mit heterosexueller Aktivität	5
Hermaphroditismus	
Definition und Anwendung des Begriffes "Intersexualität"	6
Gonadale Dysgenesie	12
Klinefelter Syndrom	12
Echter Hermaphroditismus	13
Pseudohermaphroditismus masculinus	13
Pseudohermaphroditismus femininus	14
Diagnostische Methoden	15
Psychologische Aspekte	17
Das testikuläre feminisierende Syndrom	
Nomenklaturen	19
Definition	21
Charakteristische Merkmale	21
Differential-Diagnose	24
Allgemeine Uebersicht der neueren Fälle der Weltliteratur	
Grenzfälle	25
Fälle von echter testikulärer Feminisierung	27
Darstellung von drei selbst beobachteten Fällen	30
Theorien der Aetiologie	41
Besprechung der Behandlungsmethoden	45
Zusammenfassung	49
Literaturangaben	50

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0081

Verschiedene Aspekte zum Syndrom der "testikulären Feminisierung".

Der Ausdruck "testikuläres feminisierendes Syndrom" charakterisiert eine Gruppe von Individuen, die gesund, normal und vollkommen weiblich erscheinen, bei welchen jedoch das chromosomale und gonadale Geschlecht sowie die übrigen innern Genitalien männlich sind.

Das Syndrom kommt verhältnismässig selten vor. Man wird auf sein Bestehen praktisch nur durch gelegentliche Beiträge in der Literatur aufmerksam gemacht. Ausschlaggebend für die Bearbeitung dieses Themas war der Umstand, dass die Autorin Gelegenheit hatte, drei Individuen mit testikulärer Feminisierung persönlich kennenzulernen. Es schien uns dabei ganz besonders wichtig, nicht nur auf die körperlichen Befunde einzugehen, sondern vor allem auch das psychische Problem dieser Individuen zu beleuchten.

Eine kurze Uebersicht der Entwicklung der Geschlechtsdrüsen wird uns die Orientierung bei diesem interessanten Phaenomen erleichtern:

Man nimmt an, dass die Gonaden als wulstartige Verdickung auf der ventralen (medialen) Oberfläche des Mesonephros entstehen (1). Früh im embryonalen Leben bildet sich die primordiale Keimzelle im Endoderm des kaudalen Teils des embryonalen Darmtraktus und wandert zum genitalen Primordium (2; 4; 14). Diese indifferente Gonade entwickelt sich in 5 bis 5½ Wochen (1; 5) und besteht im wesentlichen aus Keimepithel, welches das darunterliegende Mesenchym bedeckt. Im Verlauf der Weiterentwicklung erscheinen Stränge von epithelartigen Zellen unter diesem Keimepithel, welche sich durch das Mesenchym hinziehen und die Keimzellen umschliessen (3). Die Ausdifferenzierung der Testis erfolgt ungefähr in der 6.Woche, die der Ovarien ungefähr in der 6.-8.Woche; d.h. jeder weibliche Organismus geht durch eine männliche Phase hindurch. Diese kann nun verlängert sein oder im späteren Leben in irgend einer Form der Intersexualität wieder in Erscheinung treten (5). Ungefähr in der 6.Woche verändern sich im Testis die Keimstränge und entwickeln sich zu Sertoli-Zellen, während besondere Zellen des dazwischenliegenden Mesenchyms sich ungefähr in der 9.Woche zu Leydig-Zellen differenzieren (3; 5). Im Ovarium drängen sich einige Wochen später die Keimstränge zu Häufchen zusammen und bilden später die Granulosa-Zellen des Primärfollikels. Die ovariellen Stroma- und Thecazellen ent-

wickeln sich aus dem Mesenchym, während in der Medulla ein rudimentärer, testis-ähnlicher Abkömmling des Mesenchyms und der Keimstränge entsteht, der später die Rete ovarii und die Leydig-Zellen des Hilus bildet (3). An dieser Stelle möchten wir noch festhalten, dass sich die Geschlechtsorgane zusammen mit den Organen des Harnapparates entwickeln.

Es gibt nun zahlreiche Möglichkeiten von gonadaler Anomalie intrauteriner Herkunft. Einige derselben führen zu abnormaler Geschlechtsdifferenzierung (6), andere wieder haben keine Folgen im Sinne der Intersexualität (7). Zu dieser zweiten Gruppe gehören die folgenden 2 Kategorien von kongenitalen Missbildungen der Testes:

I. Beidseitiger Anorchismus (angeborenes Fehlen der Hoden) ist sehr selten (2; 8; 9; 10), wie übrigens alle Missbildungen der Testes, mit Ausnahme der Lageanomalien. Beim Anorchismus hat die Vereinigung des Wolff'schen Ganges und der Hodenanlage nicht stattgefunden. Eine solche Hodenanlage wird keine funktionstüchtigen Leydig-Zellen entwickeln, es besteht kein normales spermatogenes Gewebe, was ein eunuchoides Syndrom zur Folge hat. Germinale Aplasie wird als kongenitale Anomalie betrachtet (2; 10), sie ist auf die fehlende Migration der primitiven Gametocyten in den Genitalwulst zurückzuführen. Auch hier ist keine Spermatogenese vorhanden.

Monorchidismus (wenn nur ein Testis vorhanden ist) und einseitige Hypoplasie wurden beschrieben (8), aber Eunuchoidismus als Folge der Unterfunktion der Gonaden tritt nur in Erscheinung, wenn beide Hoden in Mitleidenschaft gezogen sind (9; 10).

Synorchidismus (die intraabdominelle Verschmelzung der Testes), ebenso wie Polyorchidismus (überzählige Hoden) wurden beobachtet, sind aber sehr seltene Anomalien (8; 9). Bei letzterem bestehen zwei oder drei Testes mit einem gemeinsamen Samenleiter (7).

Kryptorchismus (Zurückbleiben des Hodens in der Bauchhöhle) tritt bei ungefähr 0,1 - 0,7% der männlichen Säuglinge auf (2; 9; 10). Normalerweise findet der Descensus der Testes von ihrem Entwicklungsort in der Bauchhöhle in das Scrotum im 8.Fetal-Monat statt. Bei abnormaler Entwicklung unterscheidet man folgende Formen:

a) Hodenretention an irgend einem Punkt der Descensusroute, jedoch meistens im Leistenkanal (echter Kryptorchismus).
b) Flottierende Hoden (retractible testes) oder

c) Ektopische Hoden, wo eine kongenitale Fehllagerung, ausserhalb des normalen Descensuskanales, besteht (meistens im Perineum) (7; 8; 9). Das einseitige Auftreten ektopischer Hoden ist viermal häufiger als das doppelseitige (10), es besteht dabei keine oder nur sehr spärliche Spermatogenesis (8).

Torsion mit zurückgebliebenen Hoden beim Neugeborenen (Drehung des Keimstranges mit Abdrosselung der testikulären Blutgefässe und späterer Nekrose) sind beschrieben worden (8; 9).

II. Die folgenden pathologischen Zustände resultieren aus den entsprechenden kongenitalen "Anomalien" und gehören ebenfalls in diese Gruppe:

Orchitis, mit eventuell nachweisbaren Spirochaeten (8), kann durch eine kongenitale Syphilis entstanden sein.

Pubertas praecox, verursacht durch eine kongenitale Störung im direkten oder indirekten Zusammenhang mit dem Hypothalamus posterior (10).

Sekundärer Hypogonadismus als Folge einer hypophysären-gonadotropen Fehlleistung kann von einem Entwicklungsdefekt herrühren (10).

Anderseits gibt es testikuläre Tumoren welche heterosexuelle Aktivität aufweisen. OVERZIER und HOFFMANN (11) klassifizieren solche Tumoren wie folgt:

1. Androblastome
   a) Zwischenzelltumoren, b) Sertoli-Zelltumoren.
2. Granulosa-Zelltumoren
3. Teratoblastome mit chorionepitheliomatösem Gewebe und Chorionepitheliome.

Natürlich gibt es, was diese Tumoren betrifft, eine grosse Anzahl verschiedener Klassifikationen, aber für uns ist die obige Einteilung und eine kurze Beschreibung am zweckmässigsten.

Das Auftreten von Hodentumoren ist ungewöhnlich (ungefähr 2% aller Carcinome beim Mann) (10) und wahrscheinlich kann nur die 3.Gruppe von OVERZIER und HOFFMANN als ursprünglich intrauterin bezeichnet werden. Diese Teratoblastome müssen in enger Beziehung stehen zu den verschiedentlich als germinal (2; 10) oder teratoid bezeichneten Tumoren (8), und würden die folgenden umfassen:

1. Reine Seminome, welche bei Säuglingen ausserordentlich selten sind und eine bessere Prognose haben als andere maligne Hodenneoplasmen (9).

2. Embryonale Tumoren welche sehr bösartige Neoplasmen sind und den häufigsten Typus bei Säuglingen und Kindern darstellen (9). Zu diesen werden gezählt: a) Embryome
b) Choriocarcinome (Chorionepitheliome)
c) embryonale Carcinome
d) Teratocarcinome
e) differenzierte teratomatöse Tumoren (adult teratoma)

3. Kombinationen von Seminom und embryonalem Tumor (2; 8; 9; 10).

Das Androblastom ist ein seltener Hodentumor (homolog mit dem Ovarienarrhenoblastom) welcher in Zusammenhang gebracht werden kann mit der Feminisierung beim Mann (8) oder eventuell auch eine Pseudo-Frühreife hervorruft, ausgelöst durch eine "Ueberfunktion" der Testes (2; 9). Wahrscheinlich gehören auch die gemischten "adrenocortical rest tumors" in diese Gruppe (2).

Am Ovarium manifestiert sich eine ähnliche Pathologie. Die folgenden zwei Gruppen stellen kongenitale Anomalien der Ovarien dar, die keine intersexuellen Erscheinungen zur Folge haben:

I. Aplasie oder Agenese (gänzliches Fehlen) beider Ovarien ist selten. Solche Individuen haben ein hypoplastisches aber sonst normales Genitale. Kongenitales Fehlen eines Ovariums wurde häufig beschrieben, auch Hypoplasie wird erwähnt (2; 8; 9; 12).
Echte zusätzliche Ovarien können auftreten. Sie sind jedoch selten und liegen entweder intra- oder extraperitoneal und können maligne entarten (8; 9). "Falsche" zusätzliche Ovarien sind ebenfalls selten. Sie bestehen nur aus einer Lappenbildung des eigentlichen Ovariums. Ferner konnten interessanterweise an verschiedenen Stellen entlang dem embryonalen Entwicklungs- und Descensus-Weg des Ovariums kleine Anhäufungen von ovariellem Gewebe gefunden werden (8).
Positionsanomalien der Ovarien sind auch beschrieben worden (8) sowie Hyperfunktion des Ovariums mit nachfolgender echter, verfrühter Pubertät (2).

II. Ovarialtumoren ohne heterosexuelle Aktivität und mit wahrscheinlich fötalem Ursprung sind folgende:
Granulosa-Zelltumoren sind die häufigsten endokrinen Eierstock-Neoplasmen. Sie treten einseitig auf und führen zu einem Zustand, der oft als "Pseudo-Frühreife" bezeichnet wird (es findet keine Ovulation statt) (2; 3; 8; 9).

Theca-Zelltumoren (Thecomas) sind ebenfalls einseitig und werden gelegentlich zu den Granulosa-Zelltumoren gerechnet (2; 3; 8).
Die feminisierenden "Luteromas" (luteinisierende Granulosa- oder Theca-Zelltumoren) werden als Granulosa- oder Theca-Zelltumoren aufgefasst, die eine ausgedehnte Luteinisierung erfahren haben (2; 3).

Ferner gibt es Ovarialtumoren mit heterosexueller Aktivität, von OVERZIER und HOFFMANN folgenderweise eingeteilt:

1. Androblastome
   a) Arrhenoblastome
   b) Hiluszelltumoren
   c) Maskulinovoblastome
2. Mischtumoren (11)

Aller Wahrscheinlichkeit nach sind diese intrauteriner Herkunft (2;8). Zu dieser Gruppe können auch die Germinoma und die seltenen Theca-Zelltumoren gezählt werden, während die polyzystischen Ovarien mit Hyperthecosis zwar heterosexuelle Aktivität haben, jedoch nicht fötalen Ursprungs sind (3; 9).

Bei Frauen sind Sertoli-Leydig-Zelltumore (Arrhenoblastome, testikulär-tubuläre Adenome, Androblastome, Arrhenome) selten, weit unter 1% aller ovariellen Neoplasmen. Sie rufen ein klassisches Bild von Entweiblichung hervor mit nachfolgender Vermännlichung (3; 8). In die Gruppe der Lipoid-Zelltumoren müssten auch die "adrenal rest tumors", die "Nebennieren-ähnlichen Tumoren", die "Hypernephrome", die "Leydig (Hilus)-Zelltumoren", die "Maskulinovoblastome", die "Luteome" und "Androblastoma diffusa" eingereiht werden. Diese Tumoren bestehen aus Zellen, die im Grossen und Ganzen den Zellen der Nebennierenrinde, den Leydig-Zellen und Granulosa-Zellen ähnlich sehen. Sie werden mit Entweiblichung und Vermännlichung in Verbindung gebracht (2; 3; 8).

Die Bezeichnung "Mischtumoren" oder "Gynandroblastome" wurde im weiteren Sinn verwendet um die androgenen Granulosa-Theca-Zelltumoren, die oestrogenen Sertoli-Leydig-Zelltumoren und Tumoren mit gemischter endokriner Aktivität zu bezeichnen; es sind Tumoren, bei denen man glaubte, Sertoli-Leydig- und Granulosa-Theca-Zelltypen festgestellt zu haben, auch Tumoren, die aus nicht differenzierten Zellen bestehen, deren morphologische männlich oder weibliche Identifikation schwierig war (3).

Germinome (Dysgerminome, Seminome, Gonocytome, embryonale Carcinome) sind verhältnismässig selten und können manchmal mit Intersexualität ein-

hergehen (3). Maskulinisierung wurde auch bei seltenen Granulosa- oder Theca-Zelltumoren beobachtet (3; 12), ebenso bei dem von STEIN und LEVENTHAL beschriebenen Syndrom (; 13).

Wir kommen nun zu jener Gruppe, welche mit Recht weder den männlichen noch den weiblichen gonadalen Anomalien zugezählt werden kann, - es handelt sich um die Gruppe der echten Intersexualität (Hermaphroditismus), zu welcher das Syndrom gehört, dem unser spezielles Interesse gilt.

Hermaphroditismus

Im deutschen Wort "Zwitter" kommt eine gewisse Minderbewertung zum Ausdruck, es charakterisiert ein sexuell unvollkommenes Individuum, bei welchem weder das männliche noch das weibliche Geschlecht dominiert.

Im antiken Sinn hingegen bedeutete der Hermaphroditismus die Idealform eines vollständigen Menschen, da er die wichtigsten charakteristischen Merkmale beider Geschlechter vereinigte (15). Die Idee einer androgynen Urgottheit war im Mythos des Altertums sehr verbreitet. Die semitische Göttin Astarte-Ishtar, die ägyptische Mut mit Phallus und Mammae sind solche Beispiele. Die Idee beruht auf der Vorstellung einer Gottheit von selbständiger Fruchtbarkeit. Man glaubt nicht, dass sie von menschlichen Vorbildern herstammt. Später drückte sich diese Vorstellung in einer mehr abstrakten, philosophischen Form aus (Gnosis, Mystik, Yin-Yang). Auch in Indien ist die Idee der androgynen Gottheit verbreitet und fand dort ihren Niederschlag in Literatur und plastischer Kunst. Bei einigen Naturvölkern, wie z.B. im französischen Sudan, ist sie in Mythen und Riten bis heute erhalten geblieben (16). Aus der griechischen Mythologie wissen wir, dass Hermaphroditus der Sohn von Hermes und Aphrodite war, der sich mit Sahnacis biologisch vereinigte (17). In der griechisch-römischen Kultur der Antike wurde dieser Gestalt besonderen Platz eingeräumt, sie schmückte Bäder, Gymnasien und Privathäuser in Form von Statuen, Gemälden und Kunsthandwerk. Kopien und Originale davon finden sich in den Museen von Berlin, Istanbul, Paris und Italien (16; 18). Die Statue des Hermaphroditus von Epinal aber ist so charakteristisch ausgeführt, dass man annimmt, dass ihr ein Naturvorbild zugrunde liegt (15; 16).

In der medizinischen Literatur erschien 1908 im Buch von NEUGEBAUER (19) die wahrscheinlich erste Photographie eines männlichen Pseudohermaphroditen und die seither publizierten Fälle besagen eindeutig, dass das

Phänomen "Hermaphroditismus" mehr als nur eine mythologische oder künstlerische Erfindung ist. OVERZIER (20) gibt in seinem Buch "Intersexualität", 1962, an, dass mindestens 2‰ der Gesamtbevölkerung intersexuelle Defekte aufweist.

Vor der Zeit der wissenschaftlichen Forschung glaubte man allgemein, dass männliche und weibliche Individuen eindeutig verschieden und durch das ganze Leben hindurch scharf voneinander abgegrenzt seien und keine gemeinsamen Züge aufwiesen. Geschlechts-Zwischenstufen waren ausserhalb des Verständnisses und die wenigen Hermaphroditen, die bekannt wurden, betrachtete man als Laune der Götter. Sogar heute noch ist es die allgemeine Ansicht, dass das Geschlecht unabänderlich in allen seinen Aspekten festgelegt ist. Dass ein Individuum Eigenarten des andern Geschlechts (anatomische und solche des Verhaltens) aufweisen kann, ist immer noch eine befremdende Vorstellung. Aber moderne Biologen haben festgestellt, dass viele rudimentäre Organteile des entgegengesetzten Geschlechts nach der Geburt weiterbestehen und dass beide Geschlechter bestimmte anatomische und endokrine Eigenschaften des andern Geschlechts haben können. Daraus ergeben sich unbestreitbar die mannigfaltigen Abstufungen von Maskulinität und Feminität bei Mann und Frau (3; 17; 21).

Es ist interessant, dass in früheren Zeiten die Eltern das Geschlecht eines "Zwitters" bestimmten und dieser erst nach Vollendung seines 18.Altersjahres seine Geschlechtszugehörigkeit wählen konnte. Ein Sachverständiger, dessen Urteil dann massgebend war, wurde nur konsultiert, wenn die Rechte einer Drittperson berührt waren. Nach heutigem Recht wird in Kulturländern der Status "Zwitter" nicht mehr anerkannt. Die Geschlechtszugehörigkeit muss bei Geburt bestimmt werden; sollte sie falsch gewählt worden sein, ist eine spätere Aenderung möglich (22).

Es wird angenommen, dass das Geschlecht eines Individuums zum Zeitpunkt der Befruchtung des Eies festgelegt wird und davon abhängt, ob das Spermium ein X- (weiblich) oder Y - Chromosom (männlich) trägt (21; 23; 24; 25; 26). Neueste Untersuchungen haben gezeigt, dass die Diploid-Zelle eines Menschen 46 Chromosomen enthält, zusammengesetzt aus 44 Antosomen und einem Paar Sex-Chromosomen (XX weiblich und XY männlich) (10; 27; 28; 29). Nach dem verfügbaren Wissen zu schliessen, wird das gonadale Geschlecht durch das Chromosomen- oder genetische Geschlecht bestimmt und das somatische Geschlecht durch das der Gonaden (24). Aber

Umgebungs- und endokrine Faktoren die voneinander abhängig sind, beeinflussen wechselseitig dieses genetische Gleichgewicht und regulieren die verschiedenen Grade von Sexualität (10; 26). Dass das Geschlecht genetisch bedingt ist, sehen wir bestätigt in der normalen weiblichen Differenzierung der Genitalorgane bei Patienten ohne Ovarien. Aber Geschlecht ist eigentlich das Produkt von Geschlechtsbestimmung, Geschlechtsdifferenzierung und Geschlechtsentwicklung, und Variationen können in allen drei Phasen auftreten. Ferner wird die Aktivität innerhalb der Zelle durch extra- und intrazelluläre Momente beeinflusst, durch Gene, Chromosomen und Zytoplasma, welche ebenfalls wieder aufeinander einwirken. So sind die Möglichkeiten der Variationen von Sexualität wahrhaftig gross (26).

Es gibt in Wirklichkeit sieben Faktoren, die beim Hermaphroditismus urabhängig voneinander eine Rolle spielen können (30). Sie sind:

1. Chromosomengeschlecht
2. Gonadengeschlecht
3. Hormonales Geschlecht und sekundäre Geschlechtsmerkmale
4. Externe genitale Morphologie
5. Innere genitale Morphologie
6. Zugewiesenes und anerzogenes Geschlecht
7. Geschlechtsrolle und persönliche psychosexuelle Orientierung als Mann oder Frau.

   Die Geschlechtsrolle wird während des Heranwachsens angenommen und wird unbewusst assimiliert, wie eine Muttersprache. Sie wird aufgebaut aus den täglichen Erfahrungen im Kontakt mit der Umwelt und drückt sich aus in all den Dingen, welche eine Person tut um zu offenbaren (oder zu verbergen), dass sie oder er sich zum weiblichen oder männlichen Geschlecht zugehörig fühlt.

Leider wurde in vergangenen Zeiten (und auch heute noch) bei der Geschlechtsbestimmung einer oder zwei der obigen Faktoren auf Kosten aller andern in den Vordergrund gestellt. Unter Berücksichtigung aller sieben Faktoren wollen wir im folgenden die verschiedenen Manifestationen der Intersexualität betrachten.

Die Definition der Intersexualität sollte einfach sein, aber wahlloser Gebrauch des Wortes und seiner Synonyme hat einige Verwirrung geschaffen. Da jedes menschliche Wesen männliche und weibliche Züge in verschiedenen Proportionen aufweist, möchte man fast sagen, dass Intersexualität in einem gewissen Sinn ein "normaler" Zustand sei. Es ist möglich, alle Zwischenstufen zwischen einem typischen Mann und einer typischen Frau zu finden (1; 26). Die meisten Autoren sind sich einig, dass die Ausdrücke

"Zwitter", "Hermaphroditismus" oder "Intersexualität" (die neueste, fast übereinstimmend akzeptierte Bezeichnung) nur für die Fälle mit kongenitalen anatomischen Variationen gebraucht werden sollte (8; 10; 21; 29; 31; 32). Sie beziehen sich auf:

A) Individuen, bei welchen die abnormale Entwicklung der äusseren Genitalien zu einer Unsicherheit bezüglich der exakten Geschlechtsbestimmung geführt hat.

B) Individuen, deren anatomische Erscheinung ein Geschlecht darstellt, das dem somatischen Chromatin entgegengesetzt ist.

C) Ferner die Fälle, deren Genitalien Organe beider Geschlechter aufweisen.

"Intersexualität" wurde leider fälschlicherweise bei der Beschreibung von postnatal entstandenen Widersprüchen von Virilisation oder Feminisierung angewandt (10; 31), ebenso in Fällen von abnormalen psychosexuellen Veranlagungen wie Homosexualität oder Transvestismus (10; 20; 30), oder bei Individuen mit sonst irgendwelchen Formen bisexueller Erscheinungen (21).

Die vielfältigen Manifestationen der Intersexualität haben auch die Entstehung verschiedenartiger Nomenklaturen und Klassifikationen zur Folge gehabt (30; 32; 33 etc.). Im Allgemeinen jedoch gebrauchen die meisten Autoren (1; 8; 9; 15; 35; 36) immer noch die gut bekannte Klassifikation von KLEBS (1876) als Grundlage und vielleicht die neueren zusätzlichen Modifikationen der gonadalen Dysgenesie (6; 10; 21). Bei der Klassifikation ist somit die Beibehaltung der Begriffe "glandulärer" oder echter Hermaphroditismus und "tubulärer" oder Pseudohermaphroditismus (der häufiger vorkommende Zustand, bei welchem die Gonaden nur ein Geschlecht aufweisen, während die Genitalien einige Charakteristika des entgegengesetzten Geschlechtes zeigen) immer noch von Wert (3; 21). Doch erwähnen einige Autoren (31), dass der Ausdruck "Pseudo"-Hermaphroditismus trotz seiner bequemen und weitverbreiteten Anwendung im Zeitalter der Sexchromatinbestimmung überholt sei.

Die folgenden 2 Tabellen sind eine Kombination verschiedener Arbeiten, und bringen das heutige Spektrum der Intersexualität zur Darstellung. Geschlechtliche Hauptkomponente wie Chromosomensex, Gonadensex, hormonaler Sex und vorgeschlagene Aetiologien bilden die Grundlage nachstehender Klassifikationen.

Phänotyp	Streubreite	Kern-sex	Diagnose	Äussere Genitalien ♂	Äussere Genitalien ♀	Gonaden: Hoden	Gonaden: Ovarien	Vagina	Uterus	Menses	Gonadotropine	17 keto-Steroide	Androgene	Oestrogene	Weitere Merkmale	Familiäres Auftreten	Häufigkeit unter Intersexen
"FRAU"		♂	Testikuläre Feminisierung		+	unterentwickelt	–	+ kurz	–	–	↑ – ↓	↑↓ FM	↑ F	↓ F	anmutig, weiblich m. Brüsten; meist ohne Scham- und Axillarbehaarung	nicht selten	nicht ganz selten
		1 : 1	Gonadaldysgenesien			Rudimente					↑	↓	↓	↓	ohne Missbildungen		seltener
		♂ : ♀ 3 : 1	Turner's Syndrom		+			+	+						mindestens Breithals Schildbrust, Cubitus valgus usw.	beobachtet	häufig
		♀	Weibliches adrenogenitales Syndrom	intersexuell		–	+ mangelnde Funktion	+	+	– (+)	↑ ↓	↑	↑ F	↓ F	Kinder: gross Erwachsene: klein	nicht selten	häufig
		♀	Weiblicher (nicht adrenaler) Pseudohermaphrodit	intersexuell		–	+	+	+	– +	↑ – ↓	↑ – ↓ F	↑ – ↓	↑ – ↓	Schwere Formen haben doppelte Urethra (klitorale und vaginale)	noch nicht beobachtet	sehr selten
		♂ (♀?)	Echter Agonadismus			–	–	–	–	–	↑	↑ ↓ E			kein Genitale	beobachtet	sehr selten
		♀ : ♂ 4 : 1	Echter Hermaphroditismus	Alle Formen der Übergänge		+	+	+ etwa 75% der Fälle	+	+ –	↑ ↓	↑↓ FM	↑↓ FM	↑↓ FM	Urogenitaltypen	beobachtet	selten
		♂	Männlicher Pseudohermaphrodit	intersexuell		+ unterentwickelt	–	+ rudiment. – norm.	+ –	–		↑↓ FM	↓ M	↑ ↓ M		nicht selten	nicht selten
		♂	Männliches Turner-Syndrom		+	+	–	+	+	–		↓ M	↓ M	↑ ↓ M	Minderwuchs Breithals, Schildbrust, Genu valgum u.s.w.	noch nicht beobachtet	sehr selten
"MANN"		♀	Klinefelter Syndrom	+		+ unterentwickelt	–	–	–	–		↓	↓	↑ ↓ M	dysplastischer Typ Gynäkomastie vermehrt, Leydigzellen, Basalmembran	beobachtet	häufig besonders bei Debilen

Die Varianten des Hermaphroditismus (15; 20; 74)
Modifikation nach v. MIKULICZ-RADECKI, F. (15);
OVERZIER, C. (20); HAMMERSTEIN, Jürg (74).

der Abnormalitäten der Geschlechtsdifferenzierung. (6; 21)

Klassifikation und Aetiologie	Gonaden	Chromosomenmuster	Nukl. Chromatin	Ext. Genitalien	Genital Ductus	Sek. Geschl.-Entwicklung
Gonaden Dysgenesie (gestörte gonadale Entwicklung)						
Gonadenaplasie – typisches „Turner's-Syndrom"	Aplasie	XO od. XX	−od. +	weiblich	weiblich	keine
– mit Leydig-Zellen		?	− ?	zweifelhaft	weiblich	keine ?
„Rudimentäre Testes"		XY od. XO	+ ?	zweifelhaft od. männl.	männlich weibl. od. gemischt	gestört
„Testikuläre Dysgenesis" („Klinefelter's Syndrom")	Missbildung	XXY od. XY	$+_{od.}-$	männl.	männl.	männl.
Echter Hermaphroditismus (Ovotestes etc.)	♂ od. ♀ od. Ovotestes	XX od. XY	$+_{od.}-$	zweifelhaft od. männl.	gemischt od. weiblich	männl. od. weibl.
Männl. Pseudohermaphroditismus (Abnormale „organizing substance" der foetalen Testes						
zweifelhafter od. männl. Typ	♂	XY	−	zweifelhaft od. männlich	männl. od. weibl.	männl. od. weibl.
„Syndrom der testikulären Feminisierung"		XY	−	weiblich	unvollständig weibl.	weibl.
Weibl. Pseudohermaphroditismus (Extragonadalem Androgen zuzuschreiben)						
Kongenitale virilisierende adrenale Hyperplasie	♀	XX	+	zweifelhaft od. männl.	weibl.	männl. ausser wenn behandelt
An Schwangere verabreichte androgenen Steroide zuzuschreiben		XX	+	zweifelhaft od. männl.	weibl.	weibl.
Unbekannte Ursache		XX	+	zweifelhaft od. männl.	weibl.	weibl.

und der Behandlung. (6; 21)

Art der Störung	Ext. Genitalien	Genital Ductus	Bevorzugter sex	Behandlung in der Kindheit	Behandlung nach der Pubertät
Gonadale Dysplasie mit Leydig-Zellen	zweifelhaft	weiblich	F	Entfernung der Leydig-Zell-Stellen	Oestrogene
Rudimentäre Testes	zweifelhaft	männl.?	F	Orchidektomie (?)	Oestrogene
Echter Hermaphroditismus					
Ovarien gut entwickelt	zweifelhaft od. männl.	weibl.	F	Entfernung d. Testes u. männl. Organen	keine (Oestrogene?)
Testes gut entwickelt	zweifelhaft od. männl.	männl. od. weibl.	M	Entfernung d. Ovarien u. weibl. Organen	keine od. Androgene
Männl. Pseudohermaphroditismus					
gut entwickelter Phallus	M (?)	männl. od. weibl.	M	Korrektur zum männlichen	Androgene
zweifelhafter Phallus		männl. od. weibl.	F	korrektur zum weibl. (Orchidektomie)	Oestrogene
Weibliche Genitalien		unvollständig weibl.	F	keine	Orchidektomie Oestrogene
Weibl. Pseudohermaphroditismus					
Adrenale Hyperplasie	zweifelhaft od. männl.	weibl.	F	Cortison, operative Korrektur	Cortison
Nicht adrenal	zweifelhaft od. männl.	weibl.	F	kein Hormon operat. korrektur?	keine

Tabelle modifiziert nach WILKINS, L. (6); MORRIS, J.M. (21).

Gonadale Dysgenesie.

Der Ausdruck gonadale Dysgenesie wird hier angewandt in einer Anzahl sehr voneinander abweichenden Störungen, die alle charakterisiert sind durch eine fehlerhafte Entwicklung der fötalen Gonaden. Beim vollständigsten Defekt, der gonadalen Aplasie (Turner's Syndrom oder, wie früher benannt, ovarielle Agenesie), sind die inneren und äusseren Genitalien immer weiblich (6). Kennzeichnend für einen solchen Patient ist eine kurze Statur, sexueller Infantilismus, erhöhte pituitrine Gonadotropine und oft auch Breithals ("webbed neck"), cubitus valgus und andere kongenitale Missbildungen (21; 24). Man hat vermutet, dass viele Fälle von ovarieller Agenesie eigentlich eine testikuläre Agenesie sein könnten (ein ähnliches Syndrom beim Mann ist fraglich), da ungefähr 80% chromosomal männlich sind (2). Eine Variation des Turner'Syndroms hat Anhäufungen von Leydig- oder Hiluszellen in der rudimentären Gonade gezeigt; solche Patienten weisen einen vergrösserten Phallus auf (6; 37). Um die Situation noch komplizierter zu machen sind bei Patienten mit Turner'Syndrom abnorme Genotypen mit Variationen gefunden worden, z.B. folgende Kombinationen in verschiedenen Individuen: 45 XO, 45/46 XO/XX und 47/45 XXX/XO (38; 39). Als Beispiel einer solchen Variante und der bedauernswerten Folgezuständen möchten wir den Fall eines Patienten erwähnen, dessen Geschlecht im Alter von 8½ Jahren immer noch ungewiss war; zwei Radikaloperationen hatten schon stattgefunden, eine dritte stand in Aussicht und ein Geschlechtswechsel war bereits mit 3 Jahren vorgenommen worden (40).

Das Klinefelter Syndrom zeigt das Bild einer Azoospermie, Hyalinisierung der Tubuli in den Testes mit relativ normaler Verteilung der Leydig-Zellen, hohe Gonadotropinwerte im Urin, spärlichen Bartwuchs und Gynäkomastie. Die äusseren und inneren Genitalien sind immer normal männlich, aber der Chromosomensex ist gewöhnlich weiblich (2; 6; 24; 37). Auch hier treten Variationen in Chromosomenzahl und -muster auf: 47 XXY und 48 XXXY und sogar XXYY-Komplexe wurden gefunden (8; 38; 41). Die Individuen mit XXY bezeichnete man als "kompletes intersexuelles Syndrom" (32). Die Beobachtungen die beim Turner- und Klinefelter-Syndrom gemacht wurden sind zu neu, um entscheidende Schlussfolgerungen in Bezug auf den exakten Status oder die Bedeutung zu erlauben, aber sie stellen zweifellos Formen von Intersexualität dar (21; 32).

Der echte Hermaphrodit hat die Gonaden beider Geschlechter und es sind entweder männliche oder weibliche Chromosomen feststellbar (21; 24). Es können vorhanden sein:

A) Ein Ovotestis (beide gonadalen Elemente in ein und demselben Organ) aber ohne andere gonadalen Elemente.
B) Ein Ovotestis in Kombination mit einem Ovarium oder einem Testis.
C) Beidseitige Ovotestes.
D) Ein Ovarium und ein Testis.

Obwohl beide Gonadenarten bis zu einem gewissen Grad vorhanden sind, ist die Funktion gewöhnlich bei keiner komplett (8). Folgende Ausnahme wurde jedoch beschrieben: Bei einem 19-jährigen Patienten fand man ein normales Ovarium nebst Eileiter und Uterus, ausserdem einen funktionierenden Testis mit Ejakulation von beweglichen Spermien (42). Bis 1957 sind ca. 60 sichere Fälle von echten Hermaphroditen bekannt geworden (32). Die Entwicklung des Genitale und der sekundären Geschlechtsmerkmale können ausserordentlich verschieden sein. Probelaparatomien und bilaterale Probeschnitt-Untersuchungen der Gonaden sind gewöhnlich nötig um eine Diagnose stellen zu können (36) und es ist unmöglich, auf anatomischer Grundlage vorauszusagen, ob bei der Pubertät männliche oder weibliche Charakteristiken zum Vorschein kommen werden (8). Die Verzweigungen bei diesem Syndrom sind besonders komplex und erfordern gewöhnlich wiederholte Operationen und Hormon-Therapie (38; 43).

Pseudohermaphroditismus masculinus.

Männlicher ("Pseudo"-) Hermaphroditismus ist charakterisiert durch Feminisierung der innern oder äussern Genitalien bei einem genetisch männlichen Individuum dessen Gonaden Testes sind (44). Die Grade der Feminisierung sind unterschiedlich und man nimmt an, dass die männlichen Züge umso weniger augenscheinlich sind, je früher im embryonalen Leben die Entwicklung der Gonaden aufgehört hat (36). Wenn man alle Personen in Betracht zieht, die abnormal entwickelte externe Genitalien und Testes aufweisen, so ist dies bestimmt die grösste Gruppe der Pseudohermaphroditen.

Bei Patienten dieser Gruppe sind die äusseren Genitalien vorwiegend weiblich (manche haben eine nur leicht vergrösserte Klitoris), oder man findet unvollständig entwickelte männliche äussere Genitalien, was in manchen Fällen ein wirklich verwirrendes Bild ergibt (6; 36). In der Regel werden solche Individuen als zum weiblichen Geschlecht gehörend erzogen, obwohl die Art der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale

nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann (6; 24). Bis vor kurzem hat die Erfahrung gezeigt, dass alle untersuchten Varianten von männlichen Pseudohermaphroditen ein XY-Chromosomenmuster aufweisen (6; 21; 24; 44; 45) und doch wurde kürzlich ein Fall mit weiblichem Chromosomenmuster gefunden (46). Die somatischen Zellen enthielten die weibliche Proportion von typischen Sex-Chromatin-Körperchen und das Muster war 46 XX wobei es sich herausstellte, dass beide Gonaden Testes waren. Der Patient war absolut unterscheidbar vom Chromatin-positiven Klinefelter-Syndrom. Eine weitere interessante Ausnahme ist der einzige Bericht eines durch Hormon-Therapie veranlassten Falles von Pseudohermaphroditismus masculinus (44): Die Mutter dieses männlichen Pseudohermaphroditen erhielt Anfangsdosen von 50mg Diaethylstilbestrol in der 6.Schwangerschaftswoche mit allmählicher Erhöhung der Dosen, bis 200mg täglich in der 8.Woche und Fortsetzung dieser Dosis bis zum Ende der Schwangerschaft. Daneben wurde 8 mal eine Dosis von 25mg Progesteron in der 6. bis 10.Schwangerschaftswoche verabreicht. Das Kind wies Testes auf und das genetische Bild war männlich. Die Kombination der hohen Dosen und frühen Verabreichung wurde als Ursache angenommen und es wurde davor gewarnt. Bei Tierversuchen konnte durch Administration von Oestrogen während der Trächtigkeit eine teilweise Feminisierung der männlichen Foeten ausgelöst werden, aber der bei KAPLAN erwähnte Fall ist das einzige bekannte menschliche Gegenstück (6; 44). Die andere Gruppe, die als ("Pseudo-") Hermaphroditismus masculinus klassifiziert wird, ist das Syndrom der "testikulären Feminisierung".

Pseudohermaphroditismus femininus.

Weiblicher Pseudohermaphroditismus (auch genannt "Pseudohermaphroditismus" oder "kongenitale Nebennierenhyperplasie" oder "congenital adreno-genital Syndrome")(24; 35; 47), wird gewöhnlich verursacht durch diese kongenitale, virilisierende adrenocorticale Hyperplasie. Eine Sekretion von abnormalen Nebennieren-Androgenen findet im fötalen Leben und postnatal statt. Alle Patienten haben XX-Chromosomenmuster mit normalen Ovarien und weiblicher Differenzierung der Genitalgänge. Das Syndrom weist verschiedene Stufen von Maskulinität der externen Genitalien auf. Es besteht eine heterosexuelle Frühreife, die eine perineale Hypospadie mit Kryptorchidismus vortäuscht (35). Auch Addison-ähnliche Symptome sind beobachtet worden (2; 9; 21). Als Bestätigung der Diagnose bei

einem weiblichen Pseudohermaphroditen mit adrenocorticaler Hyperplasie (zum Unterschied aller andern Formen von Intersexualität) gelten die erhöhten 17-Ketosteroid-Werte im Urin (24; 34).

Man hat schon seit einiger Zeit festgestellt, dass die Verabreichung von Testosteron an trächtige Ratten eine Maskulinisierung der jungen weiblichen Ratten hervorrufen kann, sowie eine Feminisierung der jungen männlichen Ratten bei Abgabe von Oestrogen (48). Später wurde verschiedentlich beobachtet, dass funktionelle Störungen der mütterlichen Gonaden oder die therapeutische Verabreichung von Sexualhormonen beim Menschen Intersexualität zur Folge haben kann (12; 32). Es ist gezeigt worden, dass die Behandlung der schwangeren Frau mit bekannten Androgenen wie Methyltestosteron (6; 49; 50) oder dem synthetischen oralen Progestogen (6; 51; 53; 54; 55) eine Vermännlichung der weiblichen Foeten (weiblicher Pseudohermaphroditismus) zur Folge gehabt hat. In seltenen Fällen wird dieses Syndrom verursacht, wenn bei der Mutter während der Schwangerschaft ein Arrhenoblastom auftritt (8). Die seltenste Form der Intersexualität ist der nicht-adrenale weibliche Pseudohermaphroditismus, dessen Ursache unbekannt ist (2; 21; 24; 36).

Zustände, in denen die Möglichkeit einer abnormalen Geschlechtsdifferenzierung besteht und die weiterer Abklärung bedürfen: (6; 36)

A) Zweideutigkeit oder unvollständige Maskulinisierung der externen Genitalien.
B) Palpierbarer Knoten in der Leistengegend bei Patienten mit weiblichen Genitalien.
C) Kryptorchidismus mit normalen männlichen Genitalien (komplette Verschmelzung).
D) Geschwister mit anormaler Geschlechtsdifferenzierung.
E) Kongenitale testikuläre Defekte, sog. "postpubertal males" mit kleinen Testes und männlicher sekundärer Entwicklung.
F) Kleinwuchs oder andere kongenitale Anomalien.
G) Attacken beim Neugeborenen ähnlich den Addison'schen Krisen oder verfrühte Pubertät beim männlichen Wesen.

Diagnostische Methoden (6; 21).

A) Eine sorgfältige Untersuchung der Genitalien einschliesslich einer rektalen Untersuchung ist notwendig.
B) Zytologische Sex-Diagnostik hat sich in letzter Zeit als sehr hilfreich erwiesen bei der Abklärung und Diagnose von Intersexen. Sie wird mit folgenden 3 Methoden vorgenommen (29):

1. Bestimmung der nukleären Chromatinkörperchen:
Die nukleären Chromatinkörperchen sind verschieden in der Zelle des männlichen oder weiblichen Geschlechts. Vor den Arbeiten von BARR und BERTRAM, 1949, (56), gab es keine Methode zur direkten Bestimmung des Sex-Chromatins. Es ist bekannt, dass das Chromatin unverändert bleibt, auch wenn andere Veränderungen in der Entwicklung (einschliesslich der Beeinflussung durch Sexualhormone) vor sich gehen (57; 26). Es ist gezeigt worden, dass die Kerne der weiblichen Zelle eine Sex-Chromatinmasse enthalten, die vorwiegend der Kernmembran anliegen (Chromatin positiv). Beim männlichen Geschlecht konnte keine solche Chromatinmasse festgestellt werden, die derjenigen beim weiblichen Geschlecht in Grösse oder Anzahl vergleichbar wäre (Chromatin negativ)(58). Es wird angenommen, dass das kleinere XY nicht nachweisbar ist im Vergleich mit dem grossen XX, nicht aber dass es fehlt (25; 58).
Diese Untersuchung kann anhand einer Haut-Probeexzision (in einer passenden Ebene geschnitten)(57), oder eines Mund-, Vaginal- oder Nasen-Abstriches gemacht werden. Bei Haut-Probeschnitten von Frauen wurde weibliches Sex-Chromatin in 25-54% der Kerne gefunden, bei Männern in 0-9% (8; 26; 58). Mundhöhlenabstriche scheinen für diagnostische Untersuchungen die einfachsten und zuverlässigsten zu sein.(24; 25; 58). Geeignete Färbungen sind: Cresylviolett, Feulgen- und Papanicolaou-Färbung u.s.w. Die Gefährlichkeit besteht in einer falschen positiven Bewertung von Artefakten, Distorsionen oder bei unbefriedigenden Färbungen.

2. Neutrophile im Blutausstrich:
DAVIDSON und SMITH (59) beobachteten eine Besonderheit im Blutausstrich weiblicher Individuen: Vereinzelte reife Neutrophile wiesen am Kern kleine Anhänge (ca. 1,5 μ), sog. "drum-sticks" (Trommelschläger) auf. Man zählte durchschnittlich 6-10 "drum-sticks" auf 500 Neutrophile beim weiblichen Geschlecht und keine beim männlichen (58). Zuerst glaubte man, dass diese Anhänge identisch seien mit dem nukleären Sex-Chromatin anderer somatischer Zellen. Aber neuere Untersuchungen (60; 61) ergaben, dass dies nicht der Fall ist. Trotzdem ist der "drum-stick" ein typisch weibliches Merkmal, das unbeeinflusst bleibt von hormonalen oder heterosexuellen Veränderungen und das für die Diagnostik hervorragende Dienste leistet (25; 37; 62).
Der Chromosomensex ist entweder männlich oder weiblich bei echten Hermaphroditen und beim Turner- oder Klinefelter-Syndrom fand man, dass er gerade entgegengesetzt zum äusserlich sichtbaren Geschlecht ist (3; 8). Der Hauptwert der Sex-Chromatin- und Blutausstrich-Bestimmung liegt darin, dass sie beim Neugeborenen rasch und einfach eine Differentialdiagnose erlauben zwischen dem androgenen Syndrom beim weiblichen Pseudohermaphroditismus und dem männlichen Pseudohermaphroditismus. Ferner besteht die Möglichkeit, eine gonadale Dysgenesis ohne Laparotomie und in den meisten Fällen schon in der Kindheit zu diagnostizieren (63).

3. Chromosomen-Untersuchungen bei mitotischen Zellkernen.
Chromosomen-Untersuchungen haben ihre ausserordentliche Wichtigkeit bei der Erforschung ätiologischer Faktoren bei Geschlechtsanomalien bewiesen. Sie sind jedoch immer noch zeitraubend und schwierig (29)

C) Die Ausscheidung der 17-Ketosteroiden im Urin sollte bei Verdacht auf kongenitale Nebennieren-Hyperplasie gemessen werden (24; 34), (stark erhöhte Werte sind diagnostisch ausschlaggebend für das virilisierende Syndrom).

D) Angaben über Steroid-Therapie während der Schwangerschaft.

E) Urethroskopische (endoskopische) Untersuchung wird das Vorhandensein eines Sinus urogenitalis aufdecken.

F) Mit einem Urethrogramm wird man feststellen können, ob die Vagina in die hintere Wand der Urethra mündet.

G) Ein Pyelogramm würde einen gleichzeitig bestehenden Defekt der Nieren und Harnwege offenbaren.

H) Die Probelaparotomie mit Probeexzision der Gonaden sollte so früh wie möglich bei fast allen diesen Patienten vorgenommen werden, mit Ausnahme der Fälle von kongenitaler Nebennieren-Hyperplasie.

Psychologische Aspekte.

Die 2.Tabelle zeigt die Anwendung obiger diagnostischer Methoden mit den daraus resultierenden Vorschlägen für die Geschlechtswahl und Behandlung. Für einen intersexuellen Patienten ist eine sorgfältige Auswahl der diagnostischen Möglichkeiten und die entsprechende Therapie von grösster Wichtigkeit.

Früher waren für die Geschlechtsbestimmung die äusseren Genitalien massgebend, später die Gonaden und heute würden sogar einige Vertreter der Sex-Chromatinbestimmung sich gänzlich auf diese verlassen. Wie wir aber bereits erwähnt haben, gibt es sieben das Geschlecht beeinflussende Faktoren, denen man allen Rechnung tragen muss (25; 30). Eine falsche Interpretation des Geschlechts beim Neugeborenen kann tragische Konsequenzen für das betreffende Individuum sowie für seine Familie haben (24). Als Beispiel sei das von SWERSIE (64) beschriebene Leben eines 60-jährigen weiblichen Pseudohermaphroditen erwähnt: Dieser Patient wurde 1900 geboren und wegen des deutlichen Phallus von der Hebamme als männlich erklärt. Sein ganzes Leben ist gezeichnet durch das Fehlen des zur Aufrechterhaltung der männlichen Rolle notwendigen Androgens; es bestand aus einer Serie von Spitalaufenthalten und Operationen. Ferner zeigten sich als Folge seines weiblichen Habitus schwere psychologische Störungen mit dem Drang zur ständigen Ueberbetonung seiner "Männlichkeit". Heute ist er physisch und psychisch stark beeinträchtigt und als unausgeglichenes Wesen auch eine soziale Belastung.

Ein Kind, das heute mit den gleichen Merkmalen zur Welt kommt, könnte ohne Schwierigkeiten korrekt diagnostiziert werden (weiblicher Pseudohermaphrodit des nicht-adrenalen Typus) und könnte mit Hilfe der Chirurgie ein unauffälliges weibliches Individuum abgeben.

Jeder Fall muss individuell beurteilt werden, indem man das Alter und die Art des Hermaphroditismus in Betracht zieht (47; 65). Man hat den Schluss gezogen, dass das einem Individuum zugewiesene und anerzogene Geschlecht (Faktor No.6, siehe S.8) mit der so wichtigen Geschlechtsrolle und Orientierung (Faktor No.7) besser korrespondiert als mit allen andern Faktoren (21; 30; 66). Um darzulegen, was für eine wichtige Bedeutung der Geschlechtsrolle und ihre Uebereinstimmung mit dem zugewiesenen Geschlecht zukommt, sei der Patient erwähnt, der trotz dem Gegensatz zwischen dem zugewiesenen Geschlecht (männlich) zu den andern fünf Faktoren (weiblich), jedoch in Einklang mit Faktor No.7, ein ausgeglichener, glücklich verheirateter Mann war. Diese Situation wurde allerdings geschaffen durch entsprechende Therapie und den Umstand, dass der Patient einen genügend entwickelten Phallus aufwies, welcher die Funktion eines Penis übernehmen konnte (30).

Die beim Hermaphroditismus gewonnenen Erfahrungen zeigen, dass bei Geburt die Sexualität nicht differenziert ist, sich aber im Verlauf verschiedener Erlebnisse beim Heranwachsen auf die männliche oder weibliche Rolle einstellt. Das kritische Alter dieser Differenzierung liegt bei 18 Monaten und ist mit 2½ Jahren schon gut ausgeprägt (6; 30; 36). Nach einer frühen Diagnose und Wahl des bestmöglichsten Geschlechts (die externe genitale Anatomie und die in der Pubertät zu erwartende Entwicklung sind gewöhnlich entscheidend) sollte an diesem strikte festgehalten und nachher nicht mehr geändert werden (21; 36). Den Eltern eines intersexuellen Kindes sollte man so früh als möglich eine vollständige, angemessene aber einfache Erklärung geben mit der Aufforderung, an der Entscheidung teilzunehmen (30). Die vermännlichende Wirkung von adrenalen oder mütterlichen Androgenen bei einem weiblichen Pseudohermaphroditen kann man den Eltern leicht verständlich machen. In anderen Fällen ist die Erklärung einer "unvollständigen Entwicklung" brauchbar, sie ist leicht zu verstehen und wahrheitsgetreu. Die Rolle des Arztes ist es, die Entwicklung für die passendste Geschlechtsrolle zu "vervollständigen" helfen. Vor allem soll den Eltern versichert werden, dass es sich nicht um "halb Junge - halb Mädchen"handelt und dass bei einer richtigen, konsequenten

Erziehung in der passenden Geschlechtsrolle keine psychosexuellen Probleme oder abnormales sexuelles Verhalten zu erwarten sei. Kleinere Kinder werden durch häufige Untersuchungen darauf aufmerksam, dass ihren Genitalien besondere Beachtung beigemessen wird und es bedeutet für sie eine Erleichterung und Befreiung von geheimen Sorgen und Zweifeln, wenn der Arzt offen mit ihnen spricht. Aeltere Kinder können schon die Erklärungen verstehen, die man den Eltern gegeben hat.

Die Ergebnisse einer 4-jährigen wissenschaftlichen Arbeit (66) über Hermaphroditen überraschten in erfreulicher Weise durch das Fehlen einer hohen Anzahl funktioneller Psychosen. Das kann ferner auch demonstriert werden durch die zufriedenstellenden Heiraten zwischen Partnern des gleichen genetischen Geschlechts (67):

a) Ein echter Hermaphrodit mit weiblichem Sex-Chromatin und Produktion von Spermien übernimmt bei der Heirat die Rolle des Mannes.
b) Patient mit echtem Klinefelter-Syndrom mit weiblichem Sex-Chromatin verheiratet sich ebenfalls als Mann.
c) Männlicher Pseudohermaphrodit (mit testikulärer Feminisierung) verheiratet sich als Frau.

Anderseits hat ein Wechsel des anerzogenen Geschlechts, wenn er später als nach den ersten Lebensmonaten vorgenommen wird, zu Psychosen geführt (66). Ein von THOMPSON und STRAFFON (68) beschriebener Fall bestätigt die Folgen eines solchen Fehlers: Bei einem 9-jährigen weiblichen Pseudohermaphroditen, bei welchem Hormonbehandlung und Entfernung der vergrösserten Klitoris die einfachste Behandlung gewesen wäre, mussten ausgedehnte aufbauende Operationen vorgenommen werden, damit er die männliche Rolle, die ihm fälschlicherweise einige Zeit nach der Geburt zugeteilt worden war, weiterführen konnte. Trotzdem war diese eingeschlagene Behandlung zweifellos weniger traumatisch, als ein nochmaliger Wechsel der Geschlechtsrolle.

Das testikuläre feminisierende Syndrom.

Das testikuläre feminisierende Syndrom steht durch sein relativ unkompliziertes Bild, seine deutlich erkennbaren klinischen Symptome und optimistischen Aussichten in erfreulichem Gegensatz zu den vorangegangenen Gruppen der Intersexualität.

Unser Wissen über diese Patienten verdanken wir heute besonders den Arbeiten von MORRIS (1953) (69) und HAUSER (1961) (70). Obwohl das testikuläre feminisierende Syndrom wenig bekannt ist, ist es doch nicht so sel-

ten, wie man vielleicht glaubt. MORRIS fand eine überraschende Anzahl Fälle, welche alle die Kriterien erfüllten, die er aufgestellt hatte. Seit 1817 (STEGLEHNER) bis 1950 (WACHSTEIN und SCORZA) wurden von verschiedenen Autoren in immer kürzeren Intervallen 82 Fälle publiziert. Seit der Veröffentlichung von MORRIS und den Arbeiten über die diagnostischen Sex-Chromatin-Methoden haben die Berichte in der Literatur noch weiter zugenommen.

Wie die andern intersexuellen Formen, wurde auch das testikuläre feminisierende Syndrom mit den verschiedensten Namen belegt. Die hauptsächlichsten sind (70; 71) :

"Pseudohermaphroditismus masculinus"
"Pseudohermaphroditismus masculinus internus"
"Pseudohermaphroditismus masculinus internus completus"
"Pseudohermaphroditismus masculinus internus et externus"
"Pseudohermaphroditismus masculinus mit Cryptorchismus"
"Hermaphroditismus transversus virilis"
"Arrhenoblastom mit Intersexualität"
"Teratoma testis bei männlichem Pseudohermaphrodit"
"Spurious Hermaphroditism with undescended Testes"
"Testikulärer Tumor des Ovars"
"Intersexualität bei beidseitigen Hodenadenomen"
"Intraabdominelles Seminom bei Pseudohermaphroditismus masculinus"
"Inguinal hernia absence of uterus and pseudohermaphroditism"
"Hereditärer männlicher Pseudohermaphrodit"
"Familiäre Intersexualität"
"Männlicher Scheinzwitter mit weiblichem Habitus"
"Pseudohermaphrodite androgynoide"
"Pseudohermaphroditus masculinus mit totaler Verweiblichung"
"Männliche Intersexform mit rein weiblichen Genitalorganen und Habitus"
"Hairless woman with testes"
"Morris-Syndrom"
"Goldberg-Maxwell-Syndrom"

"Testikuläre Feminisierung" (MORRIS 1953) ist wahrscheinlich die passendste und gebräuchlichste Bezeichnung des Syndroms. Sie wird mit Recht angewandt, da die Gonaden immer testikulär sind und das Individuum als ein XY-Chromosomentyp bestimmt wird wobei der "männliche" Körper feminisiert ist. Mit "Syndrom" wird das Vorkommen mehrerer pathogenetischer Formen ausgedrückt (32). Es ist fraglich, ob man das Syndrom in die Gruppe der männlichen Pseudohermaphroditen einreihen darf, da der Begriff "Pseudohermaphrodit' gewöhnlich auf eine kongenitale Abnormalität der äussern Genitalien und dadurch bedingte Zweifel an der Geschlechtszugehörigkeit hinweist. Die Individuen mit diesem Syndrom haben jedoch ein unzweifelhaft weibliches Aeussere (69).

Definition: (69; 70; 79)

Das testikuläre feminisierende Syndrom ist eine Form der Intersexualität, bei welcher die externen Genitalien und die sekundären Geschlechtsmerkmale weiblich sind, das Chromosomen- und Gonadengeschlecht ist hingegen männlich. Uterus und Vagina können fehlen oder sind rudimentär. Häufig werden beobachtet: fehlende oder spärliche Geschlechtsbehaarung, Hernien, tubuläre Adenome, familiäres Vorkommen.

Ueberblick über die charakteristischen Merkmale (23; 69; 70) :

Gewöhnlich sind Patienten, die dieses Syndrom aufweisen, beschwerdefrei oder sie kommen zum Arzt wegen Bru hb schwerden, primärer Amenorrhoe, Sterilität oder gelegentlich wegen Symptomen, die durch das Bestehen einer Malignität verursacht sind (69).

a) Der Patient weist einen normalen weiblichen Habitus auf mit Fettablagerungen. In einigen Fällen wurden sehr grosse oder eunuchoid gestaltete Frauen erwähnt mit langen Extremitäten und grossen Händen und Füssen. Dies sind jedoch bestimmt Ausnahmen. Das typische Individuum ist unauffällig weiblich.

b) Es besteht eine normale weibliche Brust ntwicklung und sogar manchmal eine Tendenz zur "Ueberentwicklung". Aber die Areolen und Brustwarzen sind oft juvenil.

c) Bei typischen Fällen fehlt die Pubes-Behaarung vollständig, hingegen wurden 18 Fälle von richtiger Schambehaarung beschrieben (70). Wenn sie vorhanden ist, ist sie immer vom weiblichen Typ, nie viril. In der Literatur wurden folgende Zahlen bekannt gegeben: in 35% keine, in 40% schwache und in 15% normale Schambehaarung. Manchmal besteht leichte Vulvabehaarung und keine auf dem Mons veneris. Die Axillarbehaarung fehlt viel öfters als die Pubesbehaarung. Barthaar fehlt. Das Kopfhaar sowie die Stimme sind normal weiblich.

d) Die weiblichen äusseren Genitalien weisen eine normale oder kleine Klitoris auf und möglicherweise unterentwickelte und nur schwach pigmentierte Labien. Die Vagina ist meistens kurz, unterentwickelt und endet immer blind, ist aber trotzdem gewöhnlich kohabitationsfähig. Gelegentlich fehlt die Vagina ganz. Diese blind endigende Vagina ist das wichtigste klinische Merkmal des Syndroms (70).

e) Die internen weiblichen Genitalien fehlen oder es können rudimentäre uterine- oder andere Anlagen bestehen, manchmal einschliesslich

Fallopischer Röhren.

f) Die Gonaden können mit den polycystischen Ovarien des Stein-Leventhal-Syndroms verwechselt werden, (im deutschen Sprachgebrauch "grosse weisse oder graue Ovarien" genannt, STANGE, 1958) (72; 73). Die Positionen der Gonaden variieren, bei 60% der Fälle befinden sie sich in der Inguinalgegend, bei 21% im Abdomen und bei 19% in den grossen Labien (70). Am untern Pol der Gonaden oder im Epididymus oder paratestikulären Gewebe kann man oft Hydatidenzysten feststellen. Die Samenkanälchen sind oft unreif, lumenlos und manchmal hyalinisiert. Gelegentliche Spermatogenesis kann vorkommen mit seltenen Spermatogonien und sogar höheren Stufen: Spermatogonien (74; 75; 76), Spermatozyten (77; 78) und Spermien (80; 84). Gewöhnlich überwiegen die Sertoli-Zellen (ohne den klaren Kern der typischen Sertoli-Zellen der reifen Testis). Tubuläre Adenome (PICK's Adenoma) werden oft gefunden und oft in mehrfacher Anzahl. Die Samenkanälchen haben embryonalen Charakter und das Bild ist mit kryptorchiden Testes vergleichbar. Die Leydig-Zellen sind immer und gewöhnlich in vermehrter Anzahl vorhanden, aber es fallen keine degenerativen Veränderungen auf. HAUSER erwähnt, dass die Reinecke'schen Kristalle fehlen, doch wurde deren Anwesenheit von andern Autoren beschrieben (105; 90). Fibröse Stroma ist oft in unterschiedlichen Mengen feststellbar. Ductus deferens und Nebenhoden in rudimentärer Form sind auch beschrieben worden. Hautbiopsien zeigen normale Haarfollikel, kleine Talgdrüsen und normal entwickelte Schweissdrüsen (74; 81; 118).

g) Ein- oder doppelseitige Hernien sind nicht ungewöhnlich, besonders wenn sich die Gonaden im Inguinalkanal befinden (69). KOZOLL wies darauf hin, dass 1/3 aller männlichen Pseudohermaphroditen Inguinalhernien haben (8; 97). HAUSER erwähnt, dass je mehr Fälle dieses Syndroms bekannt wurden, desto weniger Hernien und Tumoren gefunden worden seien . Es ist jedoch interessant zu sehen, dass von den 10 Fällen, die er präsentiert, 7 Hernien hatten. In 4 der 10 Fälle war die Histologie der Gonaden nicht bekannt und von den übrigen 6 hatte einer ein Seminom und einer ein Pick'Adenom (70). Den bei der Durchsicht der Literatur gewonnenen Erkenntnissen und eigenen Beobachtungen zufolge, misslang es dem Autor ebenfalls, HAUSER's obige Behauptung zu bestätigen (28; 76; 94; 96; 116).

h) Hormon-Untersuchungen sind besonders in den letzten Jahren an solchen Patienten unternommen worden, aber da der Spielraum der Normalwerte so gross ist, und sich bei beiden Geschlechtern überschneidet, haben sie sich in der Sexbestimmung nicht als so wertvoll erwiesen. Es ist beobachtet worden, dass der Patient gewöhnlich mittelhohe bis leicht erniedrigte Oestrogen-Mengen ausscheidet, d.h. die Werte sind höher als beim Mann und niedriger als bei der normalen Frau (70; 83). Androgene werden von solchen Patienten ausgeschieden (23; 69; 84; 85; 86), aber Frauen in der empfängnisfähigen Lebensperiode weisen normalerweise fast ebensoviel Androgen im Urin auf wie Männer (3; 69). Die 17-Ketosteroid-Werte sind gewöhnlich die gleichen wie beim normalen Mann, was der oberen Normalgrenze bei der normalen Frau entspricht. Gonadotropine: Hier sind die Werte gewöhnlich normal bis erhöht (86).
Histologische Beobachtungen und Funktionsprüfungen zeigen an, dass die Hypophyse, Nebenniere und Thyreoidea normal sind.

i) Obwohl die Individuen mit testikulärer Feminisierung keine "Frau" im üblichen Sinn des Wortes sind, sind sie bestimmt weiblich vom psychosexuellen Standpunkt aus (87): Die sexuellen Triebe sind gewöhnlich dieselben wie bei anderen Frauen, was zeigt, dass der Sitz der Libido mehr in der Psyche als in den Gonaden ist. Sie haben eine positive Haltung gegenüber der Schwangerschaft. Viele der verheirateten Patienten suchten den Arzt auf wegen Sterilität (69; 92), andere sogar, aus dem starken Wunsch heraus "weiblich" zu sein, behaupteten zu menstruieren (93; 95), was natürlich unmöglich ist. Es besteht eine empfängliche Einstellung gegenüber der männlichen sexuellen Erregung (viele Patienten sind glücklich verheiratet und führen ein normales Geschlechtsleben mit weiblichem Orgasmus) (69; 70; 88; 89). Zur Zeit der Pubertät (wenn neue Sexualhormone frei werden) ändern sich diese Patienten physisch und charakterlich und begehren, sexuell anziehend auf den Mann zu wirken (90). Die Libido ist normal oder erhöht und Frigidität scheint seltener zu sein als bei der normalen Frau. Gewöhnlich sind die Patienten von durchschnittlicher bis überdurchschnittlicher Intelligenz (70; 88; 89). Die besondere Tendenz zu Psychosen, Selbstmord und Depressionen, die in einigen Arbeiten hervorgehoben wurde (28; 69), konnte von andern Autoren nicht beobachtet werden, eher das Gegenteil (66; 70; 88; 89; 90).

k) Es besteht eine starke familiäre Tendenz bei diesem Syndrom, was aus der Anzahl der in der Literatur erwähnten Schwestern und Tanten hervorgeht (69; 79; 86; 93; 96). Man ist zu dem Schluss gekommen, dass das Syndrom immer durch klinisch gesunde Frauen übertragen wird und nur chromosomal und gonadal männliche Individuen betrifft (16; 28; 73; 116). TAILLARD und PRADER (79) untersuchten 10 Familien (178 Individuen) und berechneten, dass das Geschlechtsverhältnis der Knaben zu den Mädchen in Familien mit testikulärer Feminisierung 98 : 80 ist, wenn man die Patienten zu den Knaben rechnet (d.h. 30 Knaben, 80 Mädchen und 68 Intersexe). Das Verhältnis der Intersexe zu Knaben in diesen Familien war 7 : 2,5.

l) Die exakte Beschreibung dieses Syndroms liegt relativ kurze Zeit zurück (69) und die Chromosomenbestimmung ist ebenfalls ziemlich neu, sodass es bis jetzt unmöglich war, genaue Angaben über die Häufigkeit der testikulären Feminisierung zu machen. Auch muss man in Betracht ziehen, dass nicht alle Fälle publiziert werden. Man nimmt an, dass das Syndrom relativ häufig ist (21), dass es ca. 15-20% aller Intersexe (ausser Gonadendysgenesien) (99) und 1/3 aller männlichen Pseudohermaphroditen ausmacht (6; 8).

m) Kürzliche Veröffentlichungen bestätigen, dass diese Patienten 46 Chromosomen (die normale diploide Anzahl) einschliesslich X und Y-Chromosomen (männlich) haben. Das stimmt überein mit der Beobachtung, dass sie Chromatin negativ sind (28; 100; 101).

n) Interessant sind die Fälle, bei denen Farbenblindheit (28; 102) und Haemophilie (122) gleichzeitig mit der testikulären Feminisierung vorhanden waren.

Differential-Diagnose (69; 70; 73; 107; 113).

HAUSER erwähnt, dass "alle andern Formen der primären Amenorrhoe, insbesondere die Formen der Gonadendysgenesie, das Rokitansky-Küster-Syndrom, die Haematometra, fallweise die sog.Arrhenoblastome und die echten Hermaphroditen (sehr selten)" differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Das ganze Bild beim Syndrom der testikulären Feminisierung ist jedoch so typisch und klar, dass eine Ungewissheit (sogar in den oben erwähnten Fällen) nur selten die histologische Untersuchung der Gonaden notwendig macht.

Bei einer gründlichen Untersuchung der Patienten mit testikulärer Feminisierung kann man zweifellos die typisch weibliche Erscheinung, die primäre Amenorrhoe, eine blind endigende Vagina ohne tastbaren Uterus und ein negatives Chromosomen-Resultat feststellen. Oft, und besonders bei Kindern, können Inguinalhernien konstatiert werden, die u.U. gonadales Gewebe enthalten (Ovarien im Inguinalsack sind selten). Als weiteres warnendes Symptom sei noch der Abdominaltumor erwähnt, der allerdings bei diesem Syndrom selten ist.

Grenzfälle (69, 70).

An beiden Polen des Syndroms können wir Uebergangsformen finden, die entweder zur weiblichen (mit Uterus) oder männlichen Seite hin tendieren (Hypertrophie der Klitoris). Gelegentliche Fälle, die in der Literatur unter dem "testikulären feminisierenden Syndrom" publiziert worden sind, weisen solche extremen Befunde auf. MORRIS hat jedoch in seiner Arbeit über die testikuläre Feminisierung (84 Fälle) die Symptomatologie klar umschrieben und es scheint logisch, sich an seine Kriterien zu halten. Deshalb wird das Vorhandensein eines Uterus (siehe e) S.21) oder Hypertrophie der Klitoris (siehe d) S.20) als partieller, atypischer Grenzfall (92) betrachtet, der nicht eigentlich zu diesem Syndrom gehört.

Die Durchsicht der Berichte über testikuläre Feminisierung in der Literatur wird dadurch erschwert, dass der gleiche Fall von zwei oder mehr verschiedenen Autoren in verschiedenen Publikationen und Jahren beschrieben wird. Das hat Ueberschneidungen zur Folge, wo keine unterscheidenden Charakteristiken angegeben wurden. Nach sorgfältigem Kontrollieren und Vergleichen sollen die folgenden Fälle einige interessante Einblicke in dieses Syndrom geben. Es scheint überflüssig zu sein, die "typischen" Symptome hier zu erwähnen, da sie bereits (unter "Charakteristische Merkmale" S.21) beschrieben wurden und die Befunde der folgenden Fälle nebst denen von MORRIS, HAUSER und anderen Autoren zur Grundlage haben. Alle in diesem Abschnitt angeführten Patienten weisen, wenn nicht anders vermerkt, die gewöhnlichen Charakteristiken auf und wir greifen nur heraus, was als besonders interessant oder "atypisch" auffällt:

PHILIPP, STAEMMLER und STANGE, 1955, (103) beschreiben 3 Fälle unter dem Titel "Der männliche Scheinzwitter mit totaler Verweiblichung":

1) 12-jährig, mit Gonaden im Inguinalring, wurde kastriert "aus der Ueberzeugung heraus, dass sie doch nicht zur Funktion kommen und sicherlich zu weiteren Beschwerden Anlass geben werden". Ein testikuläres Adenom wurde gefunden und mit Oestradiol-Therapie weiterbehandelt.

2) 19-jährig, ohne Libido und mit deutlich vergrösserter Klitoris. Hormontherapie folgte der Kastration.
3) 30-jährig, mit Klitorishypertrophie von penisartiger Ausprägung. Die Hoden zeigten fibröse und hyaline Degeneration. Kastration mit nachfolgender Hormontherapie.

Spermatogonien und Sertoli-Zellen wurden in allen 3 Fällen festgestellt.

WAGNER, 1955, (78) publiziert als Fall von testikulärer Feminisierung 3-jähriges Mädchen mit Hernia lks., Klitoris etwas vergrössert. Das i.v. Pyelogramm zeigte eine Verdoppelung des Nierenbeckens und der Ureter auf der linken Seite. Ein Bruder und Onkel waren Epileptiker.

PHILIPP, 1959, (37) veröffentlicht einen neuen Bericht über seinen 19-jährigen Patienten unter derselben Ueberschrift "mit totaler Verweiblichung".

SCHAUMKELL und STANGE, 1956, (104) erwähnen 5 Fälle unter der Bezeichnung "Pseudohermaphroditismus masculinus internus mit totaler Verweiblichung". 3 der 5 Fälle wiesen labiale oder inguinale Gonaden auf. 2 der Fälle hatten ein Wachstum der Klitoris in der Pubertät (einer der beiden ist der oben beschriebene Patient No.3). Die Gonaden aller Patienten zeigten Atrophie in hohem Grade und in mehreren wurden tubuläre Adenome festgestellt.

STAEMMLER, STANGE und RUMPHORST, 1957, (105) präsentieren 2 Fälle als "totale Verweiblichung":

1) 16-jährig. War als 2-jährig wegen doppelseitigem Leistenbruch operiert worden. Es bestand eine geringe Hypertrophie der Klitoris. Tubuläre Adenome wurden gefunden.
2) 22-jährig, mit tubulären Adenomen in beiden Gonaden.

DIEKE, 1956, (16) und MIKULICZ-RADECKI, 1959, (15). Beide beschreiben denselben Fall einer 19-jährigen Patientin unter "Pseudohermaphroditus masculinus mit totaler Verweiblichung".
Die Mutter der Patientin hatte, (trotz homosexueller Bevorzugung) 2 Kinder von zwei verschiedenen Männern, eines davon obige Patientin und eine jüngere Schwester mit den gleichen Symptomen. Das Geschlecht der 19-jährigen war fraglich bei Geburt, wurde aber als weiblich bezeichnet und so gehalten bis sie 13-jährig war. Zu diesem Zeitpunkt wurden auf Grund der Empfehlungen eines Professors die Geschlechtszugehörigkeit gewechselt und Operationen vorgenommen um die vorhandenen männlichen Charakteristiken hervorzuheben. Es wurden 6 Operationen innerhalb eines Jahres (1950) gemacht. Beim Auftreten von sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmalen wurde mit den Operationen aufgehört und die Patientin, nun 14-jährig, nahm ihre frühere weibliche Rolle wieder an. Mit 19 Jahren wies sie ein 6 cm langes penis-artiges Gebilde auf von 2 cm Durchmesser. Sie wünschte eine Operation zur weiteren Verweiblichung und Möglichkeit zu Kohabitation. Spermatogonien konnten in den Gonaden festgestellt werden.

KÖNIG, 1960, (106) zeigt 2 Fälle unter der Diagnose "Pseudohermaphroditismus masculinus externus mit testikulärer Feminisation". Es handelt sich um 2 Geschwister, 4- und 13-jährig, die als Mädchen erzogen wurden und Charakteristiken eines Pseudohermaphroditus masculinus externus mit Feminisierung aufwiesen.

1) Die 4-jährige hatte weiblich aussehende Genitalien aber eine 1,5cm lange und fingerdicke Klitoris mit einer Oeffnung der Urethra in den Sinus urogenitalis. Sie war chromosomal männlich, hatte retardiertes Knochenwachstum und zeigte weibliche Tendenzen.
2) Die 13-jährige wies das gleiche Bild auf, mit Ausnahme der Klitoris, die hier 2cm lang war. Offenbar leidete sie an einer Endokrinopathie und erschien psychosexuell typisch männlich. Die beiden haben einen 11-jährigen Bruder mit Kryptorchidismus und Hypospadie. Er war chromosomal männlich mit weiblichen Tendenzen. Eine andere Tochter wies Minderwuchs und Hirsutismus auf. Die Mutter hat virile Behaarung, eine Tante der Mutter war eine geisteskranke Intersexuelle.

SMITH, 1960, (65) beschreibt 7 Patienten unter "testikulärer Feminisierung" von 2 Familien (3 Fälle in der einen und 4 in der andern Familie). Die älteste Patientin, 17-jährig, war ein typischer Fall, während 4 der übrigen 6 starke Virilisation bei der Pubertät aufwiesen und eine der 4 zeigte männliche und weibliche Psychosexualität. Die Eltern der einen Familie waren Cousin und Cousine 1.Grades und 4 ihrer 8 Kinder hatten"testikuläre Feminisation". In einer Seitenlinie der gleichen Familie wurde eine andere Form von männlichem Pseudohermaphroditismus festgestellt (mit hauptsächlich weiblichen externen Genitalien und Hypertrophie der Klitoris). In beiden dieser 2 Familien wurde das Syndrom anlässlich der Hernienoperation eines der Mitglieder entdeckt, was dann zur genauen Durchuntersuchung der andern führte.

WEISER, 1961, (107) publiziert den Fall einer 17-jährigen Patientin als "Pseudohermaphroditismus masculinus mit testikulärer Feminisation" mit Hypertrophie der Klitoris und Hernien beidseits.

Fälle, die den Kriterien von MORRIS entsprechen:

BOTELLA-LLUSIA und NOGALES, 1952, (108):
3 Fälle, 23-, 21- und 16-jährig. Einer mit Leistenbruch und "manifester Vergrösserung beider Nebennieren" und ein anderer mit "leicht verdickten Nebennieren" und sehr primitiver Persönlichkeit. Alle 3 hatten testikuläre Mikroadenome.

BEATTY, CHAMP, SWYER und WILLIAMS, 1953, (109):
1 Fall, 25-jährig, die Verlobung wurde aufgelöst, da die Patientin "sexuell unempfänglich" sei. Sie hatte eine Leistenoperation mit 5 Jahren. 3 ihrer Schwestern hatten keine Menarche bis sie 17- und 18-jährig waren.(Siehe auch Fall Ref. 90).

MATTHAEI, 1954, (110):
3 Schwestern, 2 davon waren Zwillinge.

SCHONTHALER, 1955, (111):
1 Fall, 19-jährig, hatte Leistenbruchoperation mit 4-5 Jahren.

PATZETT, 1955, (112):
1 Patient, 24-jährig mit Hernia und Adenoma.

STERN und VANDERVORT, 1956, (93):
3 Schwestern, von welchen eine "Schmerzen im rechten Unterbauch" hatte. Gonadale Biopsie wurde durchgeführt. Eine andere Schwester sprach von gelegentlichen Blutungen aus einem urethralen Karunkel als von ihrer Menstruation. Alle 3 weigerten sich, weiter untersucht oder behandelt zu werden.

HAUSER, KELLER, WENNER, GLOOR, 1957, (70; 113):
6 Patientinnen (es sind dies 6 der 10 Fälle, die 1961 wieder publiziert wurden. Eine hatte Spermatogonien; eine andere hatte primäre Amenorrhoe, aber mit 48 Jahren typisch weibliches Klimakterium mit Wallungen. Bei einer weiteren Patientin trat Axillar- und Pubesbehaarung nach Femandren-Behandlung auf. Eine der Patientinnen hatte einen Vaginalprolaps, eine andere Vaginalaplasie. Von den gesamten 10 Fällen , die 1961 veröffentlicht wurden, konnten bei 5 familiäres Auftreten festgestellt werden. 6 hatten doppelseitige Hernien und einer eine Hernie rechts. Bei einem Fall konnten keine Sertoli-Zellen gefunden werden, einer wies ein Pick's Adenom und ein anderer ein Seminom auf.

OLES, 1958, (114):
1 Fall, 18-jährig, mit Urethralpolyp, ferner waren Spermatogonien und Spermatozyten nachweisbar.

SPURNY und ULM, 1958, (73):
2 Schwestern:
1) 19-jährig, hatte Leistenbruchoperation rechts mit 5 Jahren und nun Hernia auf der linken Seite. Eine Mammagraphie (115) zeigte "das Brustparenchym aufgelockert und die Septi verdickt, was für vermehrte Gonadotropinwirkung spricht". Ferner wies sie fortgeschritten sklerotisches Parenchym auf. Die Mutter der Patientin hatte kein Achselhaar.
2) 15½-jährig, keine Brustentwicklung oder typische sekundäre Geschlechtsmerkmale, da die Gonaden als "praller Tumor" im Alter von 1 und 11 Jahren bei der Hernienoperation entfernt wurden.

KIRCHHOFF, 1958, (76):
3 Patienten, 2 davon waren Schwestern.
1) 32-jährig, Operation der bilateralen Hernien als Kind. Es wurden "zyklische Beschwerden in früheren Jahren"angegeben (ähnlich wie auch MORRIS es beschrieben hat)(69). Patientin ist geschieden wegen Frigidität und Kohabitationsschwierigkeiten. Zystische Tumoren, keine charakteristischen Sertoli-Zellen.
2) 31-jährig, Verlobung aufgelöst, da sie keine Kinder haben kann. Spermatogonien und Spermatozyten nachweisbar. Es bestand ein Adenom-ähnliches Gebilde und ein Seminom das metastasierte. Die Patientin starb 7 Monate nach der Operation.
3) 18-jährig, typischer Fall.

KESSLER, 1959, (116):
1 Patientin, 49-jährig. Es bestanden bilaterale Hernien mit Gonaden in den Herniensäcken. 6 Wochen nach der Operation typische klimakterische Ausfallserscheinungen. Die Basalmembranen sind erheblich verbreitert und hyalinisiert. Zwischenzellen gewöhnlich degeneriert. Testikuläre Mikroadenome (Pick'sche Adenome). Von der mütterlichen Seite her sind zwei Schwestern, eine Nichte und eine Tante bisher ohne Menses gewesen. Bei einer der Schwestern seien Hoden operativ entfernt worden.

SCHREINER, 1959, (96):
1 Patientin, 21-jährig. Bilaterale Inguinalhernien. Fragliche Spermiogonien. Drei ältere Schwestern, zwei Tanten und eine Grosstante mütterlicherseits zeigen dieselben Syndrome. Von diesen sieben bekannten

Fällen von testikulärer Feminisierung hatten 3 Ulcus venticuli oder duodeni und 4 hatten Inguinalhernien, wobei Testes gefunden wurden. Bei der Mutter und einer älteren, normal menstruierenden Schwester fehlt die Axillarbehaarung vollständig, die pubische ist nur spärlich entwickelt. Der Bruder und ein Onkel der Patientin (mütterlicherseits) zeigen schwache Gesichtsbehaarung.

JACOBS, BAIKIE, BROWN et al., 1955, (28):
4 Patientinnen:
1) 9-jährig mit Inguinalhernie, normaler Farbensinn.
2) 1-jährig mit Inguinalhernie, (zu jung für Farben-Test).
3) Junge Erwachsene, Gemütsdepressionen, farbenblind.
4) Junge Erwachsene, bilaterale Schwellungen in der Leistengegend, unterdurchschnittliche Intelligenz. Normaler Farbensinn, hat jedoch eine Schwester mit dem testikulären feminisierenden Syndrom und einen normalen Bruder, die beide farbenblind sind. In einer der Familien wurde Farbenblindheit auch bei einem männlichen Verwandten der vorgehenden Generation beobachtet.

STEWART, 1959, (102):
1 Patientin mit Farbenblindheit, die einen normalen Bruder hat, der nicht farbenblind ist.

ZUSPAN, 1960, (86):
2 Schwestern.
1) 17-jährig mit urethralem Karunkel. Primäre Amenorrhoe war mit Hormon-injektionen erfolglos behandelt worden.
2) 16-jährig, typisch.

SALASSA, PARIS, MATTOX et al., 1961 (94):
1 Patientin, 24-jährig mit Spermatogonien und vereinzelten abnormal erscheinenden Spermatozyten.

LISSER und ESCAMILLA, 1962 (71):
7 Fälle, 2 davon waren Schwestern. 3 hatten Pick'sche Adenome (2 davon multiple). Ueberblick von 5 Fällen von familiärer testikulärer Feminisierung in 2 Generationen (75).

Drei beobachtete Fälle mit dem Syndrom der "testikulären Feminisierung".

Die folgenden drei Fälle werden ausführlich dargestellt als typische Manifestationen des Syndroms der testikulären Feminisierung. Sie wurden gewählt, weil die Autorin besonders mit ihnen vertraut ist durch persönliche Anwesenheit bei den Untersuchungen und Operationen, bei den makro- und mikroskopischen Gewebsuntersuchungen und weil sie Gelegenheit hatte, die Fälle mit den behandelnden Aerzten und den Pathologen zu besprechen. Ferner hatte sie auch Gelegenheit, die Patientinnen vor und nach den Operationen zu befragen.

Die Einstellung der betreffenden Aerzte und die daraus resultierende Handhabung dieser Fälle entspricht einer besonderen Anschauungsweise hinsichtlich des Syndroms der testikulären Feminisierung. Die bei der Vorbereitung zu dieser Arbeit durchgesehene Literatur zeigt, dass jeder Autor seine Einstellung und anschliessende Behandlung grösstenteils auf seiner persönlichen Erfahrung mit solchen Patienten aufbaut. Diese erstreckt sich jedoch meistens auf ein oder zwei Fälle (114), manchmal auch drei (93) und selten auf sechs (113) oder sogar 10 Patienten (70). Es betrifft also meistens eine kleine Anzahl Fälle, was bei dem relativ selten vorkommenden Phänomen nicht anders zu erwarten ist.

Die ersten zwei der nachfolgend beschriebenen Fälle, identische Zwillinge, sind bereits in der Literatur bekannt durch den Bericht von MARSHALL und HARDER (23). Sie werden hier wieder erwähnt, weil noch weitere Einzelheiten verfügbar sind und der jetzige Zustand der Patienten bekannt ist. Ferner dürfte es interessant sein, dass die Erfahrung, die in diesen beiden Fällen gewonnen wurde, als Vorbild für die Behandlung eines dritten Falles diente. Letzterer wird der Literatur beigefügt als typisches Beispiel mit entsprechend gutem Behandlungsresultat und völlig befriedigendem jetzigem Status.

Krankengeschichten :

Fall No.1 (88):

M.N., No.1, 21-jährig, eineiiger Zwilling, suchte erstmals den Arzt auf am 13.Febr.53 mit der Hauptbeschwerde

1. "primäre Amenorrhoe". Sie hatte nie Symptome von Menstruation gehabt.
2. Kein Schamhaar, nur leichter Flaum über der Vulva und spärliche Axillarbehaarung.
3. Brüste und Brustwarzen schwellen manchmal an, aber keine periodischen Brustbeschwerden.

4. Vereinzelte Schmerzepisoden oberhalb des Pubis im rechten untern Quadrant. Schmerzen welche für 1-2 Tage kommen und wieder vergehen.

Familienanamnese: Eltern und 6-jährige Schwester gesund. (Bei dieser jüngeren Schwester begann die Menstruation und die Entwicklung der Brüste und Schamhaare mit 13 Jahren). Zwillingsschwester ist Fall No.2.
Uebrige Anamnese: ausser gelegentlichem Heufieber und Tonsillektomie nichts Besonderes.
Patientin war eine ausgeglichene Person mit aufgeweckter, lebhafter Wesensart, und mit dem Ausdruck eines guten Selbstvertrauens und überdurchschnittlicher geistiger Fähigkeiten. (Patientin und ihre Schwester wurden Flugzeug-Stewardessen). Sie war mehr geniert wegen des fehlenden Schamhaars als später bekümmert wegen der mangelhaft entwickelten Vagina und Uterus.

Untersuchungsbefund:
Anziehende, blonde und weiblich aussehende junge Frau. Grösse: 1m65, Gewicht 52 kg. Normal weiblicher Körperbau und Habitus. Brüste: ziemlich normale Grösse, fest, konisch. Areola rosa, angeschwollen, Brustwarzen rosa, klein, flach, infantil aussehend. Axillarbehaarung nur sehr spärlich, kein Schamhaar, nur Flaum über der Vulva. Die Labia major und minor waren klein, rosa und infantil (unterentwickelt). Klitoris klein, Hymen dünn. Introitus erlaubt den Eintritt eines Fingers. Für die Vagina konnte das kleine Spekulum benützt werden, sie war 2 cm im Durchmesser und 5 cm tief. Die Mucosa erschien rosa und unterentwickelt, der Vaginalkanal glatt. Es war nicht möglich eine Cervix oder einen Uterus zu palpieren. - Eine ca. 4cm grosse Verdickung konnte in beiden Adnexen palpiert werden. Die übrige Untersuchung ergab keinen weitern abnormalen Befund. Libido normal.

Vorläufige Diagnose:
1. Rudimentäre Vagina (unterer Teil)
2. Kongenitales Fehlen von Cervix und Uterus
3. Wahrscheinliche Unterfunktion der Ovarien
4. Kleine rechtsseitige Leistenhernie.

Behandlung:
Diese wurde folgendermassen durchgeführt:
1. Vaginale Anwendung von Stilbestrol Suppositorien jede Nacht während 3 Wochen, dann jede 2.Nacht. Stilbestrol (Diethylstilbestrol) ist eine relativ billige synthetische Oestrogen-Substanz, welche imstande ist, fast alle bekannten Wirkungen des natürlichen Oestrogens auszulösen (82).
2. Premarin (1,25 mg) oral, 1 x tgl. während 20 innerhalb von 30 Tagen. Premarin (wasserlösliche gepaarte Oestrogen-Substanz, hauptsächlich Oestron-sulfat oder Oestriol-glycuronat) hat eine relativ hohe orale Wirkung und ist die befriedigendste, praktischste und billigste Methode der Verabreichung (2; 82).
3. Es wurde der Patientin empfohlen, mit einer Vaginalplastik und Vaginaldilatation noch zuzuwarten und eine solche erst ca. 3-6 Monate vor der Heirat durchführen zu lassen. Auch wurde der Patientin versichert, dass sie ein normales, gesundes und glückliches Leben führen und ihre ehelichen Pflichten erfüllen könne, dass jedoch keine Menstruation auftreten würde und sie keine Kinder haben könne.

Die psychologische Vorbereitung und Unterstützung der Patientin im Verlauf der ganzen Behandlung wurde als äusserst wichtig erachtet.

2 Monate nach Beginn dieser Therapie begannen ihre Brüste zu schmerzen, die Brustwarzen wurden pigmentiert und grösser. Der Vulva-"Flaum" vermehrte sich, die Haare waren länger und dichter. Es zeigte sich Wachstum von etwas Schamhaar über dem Mons pubis und am Unterbauch. Die Vulva wurde pigmentiert und sah reifer aus.

Während der nächsten 3 Jahre kam die Patientin 6 mal zur Konsultation. Im Juni 55 wurde Stilbestrol durch Premarin, Vaginal-Crème, ersetzt (0,625 mg pro gm) 1 gm 2 mal wöchentlich vaginal. Diese Aenderung wurde vorgenommen wegen dem unregelmässigen Stundenplan, den die Patientin in ihrem Beruf als Flug-Stewardess hatte.

Ein stetiger Fortschritt konnte festgestellt werden: die Brüste wurden normal in der Grösse und fest, der Warzenhof und die Brustwarzen wurden mehr und mehr pigmentiert, grösser und aufgerichtet. Das Schamhaar und Vulvahaar hatte sich weiterhin vermehrt. Die Clitoris und Labia waren grösser geworden und die ganze Vulvagegend pigmentiert. Der Vaginalkanal war grösser und elastischer und es hatten sich Rugae entwickelt. Introitus und Vagina erschienen reifer. Zu diesem Zeitpunkt war die Vagina zwei Finger breit und 3/4 Finger tief. Die Patientin gab an, dass sie sich viel besser fühle und mehr Energie habe seit Beginn der Behandlung.

Im Frühling 1956 - Patientin hatte sich inzwischen verlobt - wünschte sie die Ausführung der notwendigen Operation. Sie beklagte sich auch über zunehmende Schmerzen und Schwäche in der rechten Leistengegend. Deshalb entschloss man sich, die Laparotomie, die Operation der Leistenhernie und die Vaginalplastik zu kombinieren. Wegen der guten vaginalen Entwicklung im Verlauf der letzten 3 Jahre entschloss man sich zu einer Hymenplastik und kleinen Episiotomie mit Vernähung in entgegengesetzter Richtung. Ferner nachfolgende Bougierung der Vagina.

M.N., No.1, 1.Operation: (am 7.Mai 56)

Präoperative Diagnose: Rudimentäre Vagina, kongenitales Fehlen von Cervix und Uterus. Rechte Leistenhernie oder zurückgebliebene Gonaden.

Befund: Bei der Eröffnung des Abdomens fand sich eine 3,5 cm grosse Gonade in der Nähe des linken Pelvis oberhalb des linken Inguinalringes. Sie war glatt, fest, orange-bräunlich und ohne Follikel an der geschnittenen Oberfläche. An der medialen Seite dieser Gonade lag ein 3 x 3,5 cm grosses, rudimentäres, einen kleinen Uterus vortäuschendes Gebilde, dessen untere Fortsetzung - was normalerweise das untere Segment und die Cervix hätte sein sollen - nach unten im breiten Ligament in der seitlichen Blasengegend verschwand. Zuerst war rechts keine Gonade in der Adnex-gegend sichtbar, aber die Palpation offenbarte eine Gonade von ähnlicher Grösse wie links mit einem ähnlichen, rudimentären Uterus-Gebilde seitlich vom Peritoneum im Becken, ebenfalls gerade oberhalb des innern rechten Inguinalringes. Sich seitlich erstreckend und ausgehend vom seitlichen "Horn" beider rudimentärer Uteri waren je eine einzige 3 cm lange Fallopische Röhre mit einer 1,5 cm grossen Morgagni-Hydatidenzyste. Quer über der Blase lag ein schmales fibröses Gebilde, das ein verlängertes, verschmolzenes, rundes Ligament zu sein schien und das sich vom rechten innern Inguinalring zur linken Seite hinüber erstreckte. Die Nieren und Ureter schienen in Ordnung.

Operatives Vorgehen: Probeexzisionen wurden von der linken Gonade und dem rudimentären Uterus gemacht. Auch wurde die rudimentäre Fallopische Röhre mit der Morgagni-Hydatidenzyste links entfernt. Die rechte Gonade

und der kleine Uterus wurden in die Bauchhöhle gebracht durch einen 4 cm langen Schnitt ins seitliche Peritoneum, die rudimentäre Fallopische Röhre und Morgagni-Hydatidenzyste wurden exstirpiert. Da die beiden Gonaden die gleiche Struktur aufzuweisen schienen wurde rechts keine Probeexzision gemacht. Das Peritoneum ober- und unterhalb der rechten Gonade wurde geschlossen, sodass die Drüse intraperitoneal verblieb. Die Hernie im rechten internen Inguinalring wurde vernäht. Angelegentlich wurde auch der Appendix entfernt. Dann erfolgte die Hymenplastik und Episiotomie mit Vernähung in der entgegengesetzten Richtung.

Pathologischer Befund: Operations-Gewebe wurde in 5 Portionen zur Untersuchung gegeben:

1. Drei grau-braune Fragmente von der linken Gonade.
2. Ein 1,3 cm langes Segment einer anscheinend linken Fallopischen Röhre mit anhaftender 2,8 cm langen dünnwandigen Zyste.
3. Ein 1,2 cm grosses festes, rosarotes Gewebestück vom linken rudimentären Uterus.
4. Ein 1,5 cm grosses rosarotes, schwammiges Gewebestück von der rechten Seite, makroskopisch einer Fimbriae tubae gleichsehend mit einer daran anhaftenden dünnwandigen 1,1 cm grossen Zyste.
5. Ein Appendix.

Histologischer Befund:

1. Das Gonadengewebe zeigte eine tubuläre Struktur, charakteristisch für testikulären Ursprung. Zwischen den Tubuli waren Gruppen von interstitiellen Zellen.
2. und 4. Die anscheinenden Eileiter zeigten normale Struktur mit anhaftenden Morgagni-Zysten.
3. Das Gewebe des rudimentären Uterus zeigt die für den Uterus typischen Bündel von glatter Muskulatur.
5. Ein Appendix. Endometrium war keines dabei.

Diagnose:

1. Rudimentäre Testikel
2. Gewebsteile von Eileitern
3. Gewebsteile von Uterusmuskulatur
4. Appendix.

Am 14.Mai 56 wurde die Situation mit der Patientin besprochen. Es wurde ihr mitgeteilt, dass Gonadengewebe, wie es bei ihr bei der Operation gefunden worden war, eine Tendenz zur Malignität habe, die nicht ausser Acht gelassen werden dürfe. Sie wurde gebeten, zu entscheiden, ob sie sich für eine nochmalige Operation zur Entfernung der Gonaden wegen des "20%igen Malignitäts-Risiko"(69;93)entschliessen wolle. Die Patientin sagte zu und die Operation wurde am nächsten Tag vorgenommen.

M.N., No.1, 2.Operation: Zwei tiefe Nähte wurden entfernt. Die Wunde wurde wieder an der vorherigen Inzisionslinie eröffnet. Probeexzision und Gefrierschnitt der rechten Gonade zeigten rudimentäres Testikelgewebe ähnlich dem vorher beschriebenen Gewebe der linken Gonade. In der Folge wurde die bilaterale Exzision der Gonaden, der rudimentären Uteri und Eileiter vorgenommen.

Pathologischer Befund: (makroskopisch)

Die exstirpierten Gewebe bestanden aus zwei separaten Gruppen, nämlich von der linken und rechten Adnexe. Jede Gruppe enthielt einen rudimentären Uterus, mit einer Gonade teilweise verwachsen , nebst fibro-adipösem Gewebe, woran links ein 3 cm langes, röhrenförmiges Gebilde haftete.

Die linke Gonade war 3,8 x 2,5 x 2,3 cm gross, mittelfest und hatte eine gesprenkelte, blassrosa, gräulich-weisse Oberfläche. Die geschnittene Oberfläche war von einer leuchtend gelb-orange-braunen Farbe, offenbar Testikel-Parenchym, das von einem homogenen runden festen Knötchen (1,9cm) gegen die Peripherie gedrückt wurde. Mit einer Seite dieser Gonade verbunden war ein 3,2 x 2,0 x 1,5 cm grosses, dreieckiges, muskuläres Gebilde, offenbar ein rudimentärer Uterus. An der gegenüberliegenden Seite war ein 3 cm langes rohrförmiges Gebilde, - anscheinend ein Eileiter. Die Gewebe-Querschnitte des Uterus zeigen einen 0,5 mm grossen haemorrhagischen Punkt, wahrscheinlich den Endometrium-Hohlraum darstellend. Querschnitte des tubenähnlichen Gebildes zeigen ein Lumen an seinem freien Ende. Die rechte Gonade war kleiner und wies im hellgelb-orange-bräunlichen Testikelparenchym verschiedene kleine Knötchen auf. Die geschnittene Oberfläche des rechten Uterus zeigte homogenes, rosafarbenes Muskelgewebe. Von der rechten Seite war kein Eileiter dabei (wurde bereits bei der ersten Operation entfernt). Eine 1,2 cm grosse Zyste mit papierdünner Wandung war vorhanden, deren Inneres klare Flüssigkeit enthielt.

Histologischer Befund:

Gewebsschnitte der Gonaden zeigten kleine bis grössere Gruppen und sogar Flächen von grossen, dunkel-eosinophilen, interstitiellen Leydig-Zellen, die sich zwischen den testikulären Tubuli befanden. Grosse und kleine scharf begrenzte Adenome, zusammengesetzt aus gut differenzierten Tubuli waren vorhanden. Diese Tubuli waren nur mit Sertoli-Zellen ausgekleidet, es bestanden keine Anhaltspunkte für eine Spermatogenese. Schnitte des rudimentären Uterus zeigten gewundene Faserbündel von glatter Muskulatur, charakteristisch für die Uteruswand. Schnitte vom linken Uterus zeigten ein kleines zentrales Blutgerinnsel, umgeben von einer leicht ödematösen und zellulären Stroma, dem Endometrium nicht ganz unähnlich, aber ohne Epithelium oder Drüsen. Das linke tubenähnliche Gebilde zeigte die für die Eileiter typische Morphologie.

Die Gonaden zeigten ein ähnliches Bild wie es gewöhnlich bei zurückgebliebenen Testes zu sehen ist. Diese tubulären Adenomata schienen echte Neoplasmen zu sein und man hatte den Eindruck, dass ihnen eine vormaligne Bedeutung zukomme, obwohl keine eigentliche Malignität in diesen Schnitten festzustellen war.

Diagnose:

1. Beidseitige Testes mit tubulären Adenoma und Hyperplasie der interstitiellen Zellen.
2. Rudimentäre Uteri
3. Linker Eileiter
4. Morgagni-Zysten

Nachkontrolle und jetziger Status:

Nach der Operation wurde die Hormontherapie weitergeführt (Premarin oral 20 Tage pro Monat mit Premarin-Crème 2 x wöchentlich). Die Patientin benützte auch Glas-Bougies zur vaginalen Dilatation. Sie meldete keine Aenderung der Libido, Energie oder des Wohlbefindens. Nach 3 Monaten konnte leicht ein mittleres Spekulum ganz in die Vagina eingeführt werden (2 Finger breit). Es bestanden keine weiteren Beschwerden in der rechten Leistengegend und die Operationswurde war gut verheilt. Die Scham- und Vulvagegend wiesen deutlich ziemlich langes, dunkles Haar auf, obwohl noch nicht ganz im normalen Ausmass. Die Patientin verheiratete sich, wie beabsichtigt, 4 Monate nach der 2.Operation.

Ein interessanter und lehrreicher "Rückschlag" trat auf, als die Patientin 2 Jahre nach der Operation auf den Rat eines allgemein praktischen Arztes das orale Premarin nicht mehr einnahm und die Premarin-Crème nur noch gelegentlich anwendete. Ein Jahr nach dieser minimalen Hormonzufuhr zeigte sich bei der Untersuchung, dass ihre Brüste weich und schlaff waren. Patientin meldete einen Rückgang der Libido und fühlte sich generell nicht so wohl. Sie nahm dann die vorherige Behandlung wieder auf (Premarin oral während 6 von 7 Tagen und Premarin-Crème 2 x wöchentlich) mit erneut gutem Resultat.

Mit Ausnahme dieses Zwischenfalles hat sich das Leben der Patientin seit der Operation sehr glücklich gestaltet. Sie fühlt sich wohl, führt eine erfolgreiche Ehe ohne Kohabitations- oder psychischen Problemen. Seit der Adoption eines 2½ Monate alten Kindes im Oktober 59 ist ihr Familienglück noch gewachsen und sie schreibt mit Dankbarkeit, dass sie sich glücklicher fühle, als sie es je für sich erwartet hätte.

Fall No.2 (89):

M.N., No.2, Zwillingsschwester von M.N. No.1, sie war wirklich "identisch". Patientin wurde zu gleicher Zeit wie Fall No.1 erstmals untersucht, hatte dieselben Beschwerden und es ergab sich der gleiche Untersuchungsbefund. M.N. No.2 wurde 4 mal untersucht im Verlauf der ersten 3 Jahre und es zeigte sich als Wirkung der schon beschriebenen Behandlung bei ihr ebenfalls ein gleichmässiger Erfolg. Auch sie hatte vor der Medikation kein Schamhaar oder Pigmentation, was sich aber nachher in befriedigendem Mass einstellte. Da auch diese Patientin sich verheiraten wollte und ebenfalls Leistenbeschwerden hatte, schien die Operation ratsam. Man nahm an, dass sie, als identischer Zwilling, wohl die gleichen internen Befunde aufweisen würde. Auch sie wurde auf die Möglichkeit einer Malignität der vorliegenden Gonadengewebe aufmerksam gemacht und sie stellte es anheim, dass die Operation durchgeführt werden solle, die nach Eröffnung des Abdomens als notwendig erachtet würde.

Operation und gegenwärtiger Status:

Die Operation wurde am 14.Jan.57 vorgenommen mit der gleichen praeoperativen Diagnose. Der Befund war genau derselbe wie bei M.N. No. 1. Da die Probeexzision und Gefrierschnitte ebenfalls beidseitige Testes ergaben, wurden die Gonaden, die rudimentären Uteri und die Eileiter sowie auch der Appendix entfernt. Es wurde die rechte Hernie vernäht, ferner wurde eine Hautprobeexzision gemacht. Die Hymenplastik zur Erweiterung des vaginalen Introitus wurde ebenfalls in der gleichen Sitzung vorgenommen. Dies war natürlich nur möglich auf Grund der Erfahrungen von Fall No.1 und da man die Patientin im Voraus hatte aufklären können.

Der Pathologiebefund war beinah identisch mit dem der Zwillingsschwester und die Diagnose lautete wie folgt:

1. **Kein Descensus der Testes beidseits.**
2. **Auffallende Hyperplasie der interstitiellen Leydig-Zellen.**
3. **Auffallende Hyperplasie der tubulären Sertoli-Zellen.**
4. **Rudimentäre Uteri.**
5. **Die Hautprobeexzision zeigte beinah vollständiges Fehlen der peripher gelagerten intra-nukleären Sexchromatin-körperchen, die sonst beim weiblichen Geschlecht reichlich vorhanden sind.**

6. Tubuläre Adenome der Testes.
7. Eileiter Fimbria.
8. Paraovarielle Hydatidenzysten.
9. Appendix.

Der periphere Blutausstrich zeigt e nur selten einen "Trommelschläger"-Sexchromatin-körper, was als nicht zum weiblichen Geschlecht gehörend betrachtet werden muss.

Die Hormon-Untersuchungen des Urins vor und 2 Wochen nach der Operation ergaben folgende Werte:

Gonadotropin: vor und nach der Operation = weniger als 6 Maus-Einheiten (normal: 6-50 M.E. für das männl. und weibl. Geschlecht).

Oestrogene: vor der Operation = 17,4 µgm in 24 Std.
nach " " = 8,4 µgm in 24 Std.
(normal: für 24-jährige männl.Person = 2 - 29 µgm in 24 Std.
für 24-jährige weibl.Person = 4 - 48 µgm in 24 Std.).

17-Ketosteroide: vor der Operation = 5,1 mg in 24 Std.
nach " " = 4,6 mg in 24 Std.
(normal: für 24-jährige männl.Person = 11 - 27 mg in 24 Std.
für 24-jährige weibl.Person = 7 - 14 mg in 24 Std.)

Nach der Operation wurde die Hormontherapie wie vorher mit Premarin oral und Premarin-Crème weitergeführt nebst Bougierung. Wie ihre Zwillingsschwester, so konstatierte auch sie im Anschluss an die Operation keine Veränderung der Libido. Die sekundären Geschlechtsmerkmale liessen eine zunehmende Reife erkennen mit Ausbildung einer angemessenen Vagina. Die Hernienbeschwerden waren behoben.

Auch diese Patientin hörte 1958 mit der Hormonmedikation auf. Bei einer Kontroll-Untersuchung ein Jahr später klagte sie über Wallungen und ein unbehagliches Gefühl in der Vagina. Die Brüste zeigten einen leichten Rückgang in der Grösse, die Areolen waren glatt und in der Vagina waren atrophische Veränderungen feststellbar. Premarin oral während 6 Tagen pro Woche und Premarin-Crème täglich während 2 Wochen und anschliessend 2 x wöchentlich, stellte den früheren guten Zustand wieder her.

Ihre erste Verlobung wurde aufgelöst, was ein grosser Schock für das Mädchen war. Sie passte sich jedoch rasch und vernünftig der neuen Situation an. Im September 1960 verheiratete sie sich mit einem andern Mann und ihre Briefe besagen, dass sie sehr glücklich sei. So waren die optimistischen Vorhersagen der Aerzte für ein gutes Eheleben verwirklicht worden.

Fall No.3 (90):

P.I., ein 19-jähriges Mädchen kam in die Sprechstunde mit folgenden Beschwerden:

1. Periodische Schmerzen im rechten untern Abdomen mit quälenden, anhaltenden "Bruch-Schmerzen" seit einem Jahr.
2. Primäre Amenorrhoe ohne Zeichen oder Symptome einer Menstruation.
3. Keine zyklischen Veränderungen der Brüste.
4. Spärliche Scham- und Axillarbehaarung.

Patientin war ein sehr natürliches und weiblich aussehendes Mädchen. Sie sprach in einer entspannten Art mit hoher weiblicher Stimme. Sie sagte, sie sei sich bewusst, dass die seit Geburt bestehende Hernie gelegentlich operiert werden müsse. Als Kind hatte sie ein Bruchband getragen. So kam sie zur Untersuchung in der Annahme, dass eine Hernien-Operation vorgeschlagen würde. Patientin schien nicht besorgt zu sein wegen der fehlenden Menstruation und sagte, sie hätte deswegen den Arzt erst mit 20 oder 21 Jahren aufsuchen wollen, da auch bei ihrer Mutter und den Schwestern die Menstruation erst mit 18 Jahren aufgetreten sei. Sie wusste, dass sie weniger Schamhaar habe als die meisten Mädchen, war aber deswegen nicht bekümmert.

Sie hatte keine weitern physischen Beschwerden und machte den Eindruck einer gesunden, ausgeglichenen und munteren Person.

Familienanamnese: Vater, Mutter, 2 jüngere Brüder und 2 ältere Schwestern gesund. Es bestanden keine Menstruations-Anomalien bei andern weiblichen Familienangehörigen (Schwestern, Tanten etc.).

Untersuchungsbefund: Patientin hatte einen normalen weiblichen Körperbau und Habitus. Die Brüste waren gut entwickelt mit jugendlichen, unterentwickelten Brustwarzen und Areolen. Scham- und Axillarbehaarung war, obwohl spärlich, doch vorhanden. Die äussern Genitalien schienen normal. Die Vagina war 3 cm tief und endete blind. Bei der rectalen Untersuchung war ein kleiner Knoten palpierbar und es wurde angenommen, dass es sich dabei wahrscheinlich um einen hypoplastischen Uterus handle. Die weitere Untersuchung ergab keinen abnormen Befund. Libido normal.

Anfängliche Diagnose:
1. rechtsseitige Leistenhernie.
2. kurze, unterentwickelte Vagina
3. wahrscheinlich rudimentäre unterentwickelte innere Genitalien.

Erste Operation: vorgenommen am 17.Februar 61, wobei nebst der Hernienoperation auch eine Probe-Laparotomie und eine eventuelle Rekonstruktion der Vagina geplant war.

Operationsbefund: Die Vagina war 3 cm lang und endete blind. Im Abdomen konnte kein Uterus festgestellt werden. In der Region wo sich sonst der Uterus befindet war ein kleiner Knoten, ungefähr 1 cm im Durchmesser, bei welchem man annahm, dass er wahrscheinlich den Uterus darstelle. Seitlich von diesem Knoten ausgehend und aufwärts verlaufend waren zwei Grat-ähnliche Verdickungen im Peritoneum, die in Gewebemassen von ca. 2 x 2,5 x 3 cm übergingen. Diese Gewebemassen waren am Rande des Pelvis. Sie waren glatt an der Oberfläche und an ihrem proximalen Ende befanden sich auf jeder Seite eine Gruppe von kleinen Zysten. Diese waren auf der linken Seite ausgeprägter als auf der rechten. Von diesen Zysten und dem obern Rand dieser Gewebemassen ging eine kleine fibröse Furche zur Gegend des innern Inguinalringes. Auf der rechten Seite war ein Herniensack in der Gegend des innern Inguinalringes, der sich abwärts bis zur Symphyse erstreckte. Er war 3 cm lang und man konnte leicht das Ende des Zeigefingers einführen. Innerhalb des Sackes befand sich kein Gewebe.

Operatives Vorgehen: Je ein Segment der para-"ovariellen" Gewebemassen wurden zur Probeexzision entnommen. Die Zysten am obern Ende dieser Gewebemassen wurden entfernt. Ebenfalls wurde der Wurmfortsatz entfernt und der Bruchsack an seiner innern Oeffnung verschlossen. Der obere

Teil des Abdomens wurde noch untersucht. Beide Nieren schienen etwas gelappt. In der Gegend der Nebennieren konnten keine Abnormitäten palpiert werden. Die Leber und Gallenblase erschienen normal und das Abdomen wurde geschlossen.

Pathologischer Befund: Operationsgewebe wurde in 3 Portionen zur Untersuchung gegeben:
Makroskopisch:
No.1 : Das Probestück bestand aus einem keilförmigen Ausschnitt aus der linken "Ovarie" und einem kleinen zystischen Gebilde und zwei zusätzlichen Knötchen. Das keilförmige Stück wies eine ca. 3 mm dicke seröse Oberflächenbedeckung auf. Es war mit kleinen Knötchen durchsetzt wobei vier besonders hervortraten. Beim Durchschneiden erschienen sie von braun-hellbrauner-violetter Farbe. Das grösste war braun und fest und zeigte eine feine lobuläre Zeichnung. Das zystische Gebilde mit Anhang (was eine Fallopische Röhre sein könnte) mass im Ganzen 3 x 1 x 1,5 cm. Es bestand aus mehreren klaren Zysten von 1,0 bis 0,5 cm und das röhrenähnliche Gebilde war 1,0 x 0,3 cm. Daran hafteten 2 Zysten mit einer Tochterzyste und einer nochmaligen weitern Zyste. Separat lagen noch 2 braune Knötchen zur Untersuchung vor, die ähnlich waren wie die beim keilförmigen Stück beschriebenen.

No.2 : Das Probestück aus der rechten "Ovarie" war mit einer weissen, serösen Schicht bedeckt, ähnlich derjenigen der linken Seite. Das Gewebe war gräulich bis bräunlich und erschien Cerebrum-ähnlich an der Oberfläche, die nicht von der Serosa bedeckt war. Bei der Durchschneidung erkannte man die Zeichnung von vertikalen Trabeculae mit Ausnahme der Stellen, wo sich kleine Knötchen befanden. Diese waren bräunlich und ähnlich denjenigen vom linken "Ovarium". Das distale Ende des zystischen Gebildes hatte zwei kleine Zysten, welche lichtdurchlässig und ebenfalls denen von der linken Seite ähnlich waren. Sie waren mit einer klaren Flüssigkeit angefüllt und etwas Fett war am Rande einer der Zysten vorhanden. Ferner lag noch ein Gewebsstück vor, das dem Ende eines Eileiters mit Fimbrien gleichkam, es war jedoch ziemlich biegsam und gräulich-violett.

No.3 : Ein Appendix.

Histologischer Befund:
No. 1: Das keilförmige Gewebsstück offenbarte sich als atrophisches Testesgewebe mit pigmentierten interstitiellen Zellen. Angrenzend an diese Stellen waren die - bei der makroskopischen Untersuchung genannten - mit Knötchen durchsetzten Stellen, welche man als adenomatöse Proliferation der Sertoli-Zellen erkannte. Diese knötchenreiche Stelle hatte eine röhrenähnliche Struktur, meistens ohne Lumen, obwohl an einigen Stellen auch Lumina zu sehen waren. In den Lumina waren keine anderen als Sertoli-Zellen feststellbar und eine leicht granulöse zytoplasmische Substanz. Interstitielle Zellen waren vorhanden, welche ebenfalls das braune, granulöse, lipochrome Pigment enthielten. Diese adenomatöse Proliferation war gut abgegrenzt von der sie umgebenden Struktur. Ferner war da ein Stück von einer Fallopischen Röhre mit den üblichen Farnkraut-ähnlichen Schleimhautfalten, die mit einer Art Müller'schem Epithelium bedeckt waren. Bei den Zysten waren zwei verschiedene Typen vorhanden: eine war mit einem Plattenepithel ausgekleidet und hatte einen granulären Inhalt, die andere hatte eine Art Müller'sche Auskleidung mit einer dünnen, fibrösen Wand.

No. 2 : War in jeder Beziehung ähnlich wie No. 1, einschliesslich der Fallopischen Röhre und der "paraovariellen" Zyste.

No. 3 : Appendix : normaler Befund.

Diagnose:
No. 1 und No. 2 : Doppelseitige Adenome vom Sertoli-Typ (Mikroadenome), in atrophischen, foetal-ähnlichen Testes. Doppelseitige Fallopische Röhren mit "paraovariellen" Zysten.

No. 3 : Appendix ohne Befund.

Die einzige postoperative Komplikation bestand in einer Pyelitis mit 35-40 Lc und 15-20 Ec im Urinsediment (am 23.Febr.). Ein i.v. Pyelogramm am 24.Febr. ergab eine normale Struktur und Funktion der oberen Harnwege, es bestanden keine Anhaltspunkte für eine Anomalie des Harnapparates. Eine Lungen-Röntgenaufnahme zeigte ebenfalls normale Verhältnisse.

Am 23.Februar wurde der Zustand der Patientin mit ihren Eltern und ihrer Tante (eine Krankenschwester) besprochen. In Anbetracht der Krebsmöglichkeit der vorhandenen Gonaden und deren Wertlosigkeit für das zukünftige Wohlbefinden der Patientin empfahl der Arzt die Entfernung.

Zweite Operation
Am 25.Februar wurde der Abdomen der Patientin wieder an der Stelle des vorherigen Eingriffs mit einer Pfannenstiel-Inzision eröffnet. Die Inspektion des Abdomens ergab die gleichen Verhältnisse wie bei der vorangegangenen Operation. Das die Gonaden überlagernde Peritoneum wurde zurückgefaltet, die Gonaden exstirpiert, die Blutungsstellen vernäht und die leere Stelle wieder mit dem Peritoneum bedeckt. Eine Haut-probeexzision wurde entnommen. Reguläre Schliessung des Abdomens.

Pathologischer Befund:
Makroskopisch:
No. 1: Das der rechten Seite entnommene Gewebe war länglich, die Gesamtgrösse betrug 6,0 x 2,8 x 2,8 cm. Es bestand aus einem ovalen, 4,0 x 1,8 x 1,9 cm grossen Gebilde, von welchem 2/3 der glatten ovalen Oberfläche mit Serosa bedeckt war, die die Hauptmasse des Gewebes ausmachte. Entlang der länglichen Seite des Hauptstückes verlief ein unregelmässiges, nodöses, röhrenförmiges Gebilde von ca. 5 cm Länge und 0,9 - 1,0 cm Durchmesser, allem Anschein nach eine nodöse Röhre, die mit dem einen Pol der Hauptmasse verbunden war. Der andere Pol der nodösen Röhre bestand aus einem in die Länge gezogenen Gewebeband von 4,0 x 1,5 x 1,1 cm, das einige Blutgefässe und tubuläre Strukturen aufwies. Die Serosa, die wie oben beschrieben, den grössten Teil der Hauptmasse bedeckte, war auf sich selbst zurückgefaltet, um die der Seite entlang verlaufende Hälfte der tubulären Struktur zu bekleiden. Die gegenüberliegende Seite hatte keine Serosa und brachte die Blutgefässe in diese Region, indem sie als Hyalinkörper diente. Das grosse ovale Gebilde hatte das Aussehen eines Testikels und der Strang, der sich der Masse entlang hinzog, deutete darauf hin, dass es sich um einen Epididymis handeln könnte.

No. 2 : Das Gewebestück der linken Seite war dem der rechten ungefähr ähnlich. Die Hauptmasse (testikuläre Anlage) war ein eiförmiges Gebilde, das zu 3/4 seines Umfanges mit einer Serosa bedeckt war und 4,5 x 2,2 x 1,8 cm mass. Der geschnittene Rand der Serosa formte eine Falte entlang

der ganzen Länge des Gebildes in welchem das fibro-vaskuläre Gewebe gefunden wurde. Am einen Pol befand sich ein tubuläres Gebilde, welches der Hauptmasse umgekehrt anhaftete und 3,8 cm lang war mit einem Durchmesser von 0,9 cm. Schnitte durch die Hauptmasse zeigten, dass es sich um ein eingekapseltes Gewebsstück handelte, dessen geschnittene Oberflächen eine gesprenkelte, grau-braune Farbe hatten, durchsetzt mit einigen minimalen haemorrhagischen Stellen.

No. 3 : Hautbiopsie.

Histologischer Befund:
No. 1 : Das Hauptstück dieser Gonade bestand aus einer Ansammlung von gewundenen Kanälchen, welche mit schlecht definierbaren zylindrischen Zellen vom Sertoli-Typ gefüllt waren. Zwischen den Kanälchen fand sich eine grosse Anzahl von interstitiellen Zellen. Diese Kanälchen bildeten durchwegs ein regelmässiges Muster und enthielten keine germinativen Elemente. Die interstitiellen Zellen waren in grosser Anzahl vorhanden und hatten ein eosinophiles, manchmal leicht und fein pigmentiertes Zytoplasma. Die interstitiellen Zellen enthielten Kristalloide. Der Hauptkörper des tubulären Gewebes der Gonade war von verstreuten Tubuli gleicher Art, ebenfalls zusammen mit interstitiellen Zellen, umgeben. Hier waren die interstitiellen Zellen zur Hauptsache pigmentiert. Die angrenzenden ligamentären und vaskulären Gebilde enthielten zahlreiche Kapillaren und Ansammlungen von kleinen Zellen vom semi-hilus-zugehörigen Typ, die einen kleinen Nukleus und blasses Zytoplasma aufwiesen.

No. 2 : Der Hauptteil dieser Gonade war zusammengesetzt aus einer Mischung von Sertoli-Zell-Kanälchen und interstitiellen Zellen. Das begleitende Gewebsstück bestand aus einer komplexen Masse von grossen und kleinen Blutgefässen, glatten Muskelfasern, Nerven und interstitiellen Zellen. Die schlecht definierbaren Zell-Anhäufungen waren teilweise vom interstitiellen Typ.

No. 3 : Hautbiopsie (132): Schnitte der Haut zeigen gut erhaltene zelluläre Details und die nukleäre Struktur des Stratum malpighii. Nukleoli sind häufig feststellbar und ein paar kleine pyknotische intranukleäre Gebilde können beobachtet werden. Nur selten jedoch kann ein ausgesprochener peripher liegender typischer "Sexchromatin-Körper" auf der nukleären Membran gefunden werden. Dieser Befund, obwohl nicht absolut schlüssig, ist der eines genetisch männlichen Individuums.

Diagnose: Doppelseitige testikuläre Gonaden.

Der periphere Blutausstrich zeigte keine "drumsticks" in 500 Neutrophilen, während sonst bei 500 Neutrophilen durchschnittlich 8 typische "drumsticks" bei einer weiblichen Person gefunden werden.

Postoperativer Verlauf und jetziger Status:
Am 3. und 4. postoperativen Tag hatte die Patientin typische klimakterische Beschwerden, einschliesslich Wallungen. Diese verschwanden jedoch mit Beginn der Hormontherapie. Patientin hatte nun einen Vaginalkanal von 1 Finger Breite und 3 Finger Tiefe. Die verordnete Medikation war: Premarin oral während 21 Tagen eines Monats (1,25 mg pro Tag). Ebenso wurde ihr ein Glas-Bougie gegeben mit der Verordnung, dieses jeden Tag ein bisschen weiter einzuführen unter Verwendung von Premarin-Crème. Mit diesem Vorgehen sollte die Vagina genügend erweitert und verlängert werden können um kohabitationsfähig zu werden. Man hatte den

Eindruck, plastische Chirurgie umgehen zu können.

Bei der Beobachtung der Patientin während ihres Spitalaufenthaltes fiel es auf, dass sie einer gewissen Sittsamkeit und Hemmung ermangelte, wie eine solche sonst diesem Alter entspricht. Ihre psychologische Einstellung war weiterhin unbekümmert. Die Tatsache, dass man, wie sie sagte, beide "Ovarien" wegen möglicher Krebsgefahr entfernt hatte, bedeutete kein Problem für sie. Sie und ihre Familie hatten sich der Situation gut angepasst.

Bei der letzten Nachkontrolle im Herbst 61 konnte man feststellen, dass die Patientin die Hormontherapie wie vorgeschrieben weitergeführt hatte (Premarin oral und Premarin-Crème mit Bougierung). Der Vaginalkanal wies die doppelte Tiefe und Weite auf als zu Beginn der Behandlung. Klimakterische Beschwerden wie Wallungen waren keine mehr aufgetreten. Die Patientin fühlte sich wohl und unbeschwert.

Theorien der Aetiologie.

Mit dem auffallenden Bild dieses Syndroms vertraut, sehen wir uns nun der Frage gegenüber, wie eine solche Manifestation entstehen kann. In der Tat gibt es so viele Theorien, wie es bei der testikulären Feminisierung Symptome gibt (110) und Zweifel sind immer berechtigt, ob überhaupt eine der Theorien den Mechanismus der Entwicklung in Fällen von Intersexualität erklären kann (117).

Man muss erwähnen, dass im Verlauf der Zeit und der neueren wissenschaftlichen Untersuchungen die meisten Autoren, die das Syndrom beschreiben, es als Tatsache akzeptiert haben, dass die vorhandenen Gonaden im wesentlichen das Bild von kryptorchiden Testes aufweisen und dass sie Oestrogene produzieren. Man spricht nicht mehr von einem "Oestrogen-ähnlichen Hormon" (69). Man nimmt an, dass dieses Oestrogen verantwortlich gemacht werden kann (wenigstens teilweise) für die"Feminisierung", die bei diesen Individuen auftritt. Der Beweis dafür: eine Abnahme der Oestrogenwerte im Urin tritt auf nach Kastration, die Gonadotropinwerte gehen hinauf. Ferner Abnahme der Brüste, Oestrogenmangel nachweisbar im Vaginalabstrich und klimakterische Ausfallserscheinungen (2). Das Auftreten solcher Symptome ist laufend beschrieben worden seit den Arbeiten von MORRIS (69) bis heute (90). Es wurde gesagt, dass eine Uebereinstimmung der Meinungen darüber bestehe, dass die Sertoli-Zellen die Quelle des Oestrogens in den Testes seien (86). Aber auch diese Theorie ist ebenso umstritten, wie die andern Theorien der testikulären Feminisierung. Bei der Durchsicht der Literatur offenbart sich, dass die

meisten Autoritäten heute annehmen, dass die Leydig-Zellen für die Oestrogen-Produktion verantwortlich sind. Andere haben aus ihrem Studium über die Sertoli-Zellen den Schluss gezogen, dass diese nicht der Ort einer aktiven Oestrogenproduktion seien, ohne sich jedoch weiter über einen möglichen Ursprung auszusprechen (77). Wieder andere meinen, dass der Sitz der Oestrogenproduktion in den Testes nicht klar und dass das Phaenomen zu komplex sei, um die unveränderliche Assoziation eines spezifischen Zelltyps mit der Sekretion eines spezifischen Hormons (3) zu erlauben.

Chromosomenbestimmungen bestätigen, dass die Individuen mit "testikulärer Feminisierung" 46 XY sind, es ist dies die normale Anzahl und das normale männliche Chromosomen-Muster. Die meisten Autoren halten die so oft beobachtete (und schon bei der ersten Beschreibung des Syndroms erwähnte) Vererbung als zweifellos wichtig in der Aetiologie, aber auch die Art der Vererbung gibt wieder zu Diskussionen Anlass.

Die Erfahrung lehrt, dass eine Missbildung allein nur selten beobachtet wird (z.B. Turner's Syndrom), sodass das Fehlen von Anomalien in anderen Organsystemen bei der testikulären Feminisierung uns dazu führt, diese nicht als eigentliche Missbildung aufzufassen (70).

Es scheint, dass jeder Autor mit der Beschreibung seines Falles auch eine eigene ätiologische Theorie präsentiert, welche gewöhnlich auf seiner meist beschränkten Erfahrung und wenigen Beobachtungen beruht. Wir können jedoch feststellen, dass es (vorwiegend in Europa) einige Gruppen ("Schulen") gibt, von denen jede durch eine besondere, von ihr vorgeschlagene Theorie der Aetiologie gekennzeichnet ist. Die heutigen beachtenswerten Ansichten werden daher kurz zusammengefasst, mit Berücksichtigung der Autoren die sich zu der einen oder anderen Schule bekennen.

HAUSER, (KELLER, KOLLER, WENNER, GLOOR) (70, 113), basieren ihre Ansichten auf der Initial- und Dauerinduktions-Theorie von OVERZIER (1956) (76) und dem Jost-Effekt (78, 91). Sie ziehen den Schluss, dass "die testikuläre Feminisierung die obligate Folge der frühintrauterinen Testesinsuffizienz ist". Diese Insuffizienz kann endogen (Vererbung) oder exogen (multiple Ursachen) sein. Zur Unterstützung dieser Theorie weisen die Autoren darauf hin, dass der Grad der Feminisierung ein direktes Mass für die progressive Testesinsuffizienz sei, d.h. eine echte

Endocrinopathie. Je weniger reif oder "normal" der Hoden ist, desto "normaler weiblich" wird das Individuum sein, sodass je nach der Länge der Vagina und dem Auftreten von Sexualbehaarung auf den Grad der Entwicklung der Testes geschlossen werden kann. Die Autoren glauben, dass die Vererbung durch ein rezessiv-geschlechtsgebundenes Gen erfolgt.

WILKINS (118), HAMMERSTEIN (83), PRADER (92), SCHREINER (96), WAGNER (78) und LENZ (63) nehmen das Vorliegen einer angeborenen Androgenresistenz, einer erblichen "chemischen Missbildung" als Ursache der testikulären Feminisierung an (107). In der Tat hat das Fehlen von Sexualbehaarung zu weitgehenden Spekulationen über die Genese und Pathophysiologie dieses Syndroms Anlass gegeben (70). Die Erfahrungen von WILKINS, HAMMERSTEIN und SCHREINER (kein Wachstum von Sexualhaar nach grossen Androgendosen) scheinen die obige Annahme zu unterstützen. Es dürfte von Interesse sein, hier die Arbeiten zu erwähnen, die über Wachstum von Sexualbehaarung nach Oestrogenverabreichung berichten (88, 89, 104). Diese Androgenresistenz wird so verstanden, dass das Endorgan seine Fähigkeit verloren hat, in angemessener Form auf den Androgenreiz zu reagieren, wahrscheinlich einer genetischen Störung zufolge.

Andere Autoren scheinen sich noch nicht eindeutig weder für die eine noch die andere dieser beiden Auffassungen entschieden zu haben. Die Rolle einer grundlegenden genetischen Ursache wird jedoch von der Mehrheit der Autoren hervorgehoben (107), besonders von PHILIPP (STAMLER, STANGE, SCHAUMKELL) (103, 104, 105), KOLLER (131), KIRCHHOFF (76), PRADER (92), SCHREINER (96), SCHNEIDER (81), SPURNY und ULM (73), LENZ (63), KESSLER (116) und ZUSPAN (86). Im allgemeinen scheint die Aetiologie der Androgenresistenz die bevorzugte zu sein.

Frühere Arbeiten vertraten die Annahme, dass es sich um eine Chromosomenanomalie handle, bei welcher die betroffenen Individuen eine XXXY Sexchromatin-Konstitution oder eine fehlerhafte Chromosomenzahl aufweisen (100). Diese Hypothesen wurden von PETTERSON und BONNIER (119), TAILLARD und PRADER (79) und DANON und SACHS (120) aufgestellt. Die neuesten Untersuchungen (28, 100, 102) haben jedoch eine diploide Chromosomenzahl von 46 einschliesslich X und Y Chromosomen gezeigt und es wird nun behauptet, dass das testikuläre feminisierende Syndrom entweder durch ein rezessiv-geschlechtsgebundenes Gen übertragen wird,

oder durch ein dominantes, geschlechtsbeschränktes (autosomales), mutantes Gen (121), welches eine Androgenresistenz bedingt (70; 100). In diesem Zusammenhang sind die Stammbäume, wo geschlechtsgebundene rezessive Züge wie Farbenblindheit und Haemophilie (98) zufällig bei der testikulären Feminisierung gefunden wurden, interessant (28; 102; 122) und haben zu der Darlegung geführt, dass ein weiblich aussehendes Individuum mit testikulärer Feminisierung ein geschlechts-umgekehrter (sex-reversed) Mann sei (28). Die Frage, von welchem Modus, ob rezessiv oder dominant, wird von den meisten Autoren offen gelassen.

1954 gab uns MATTHAEI (110) den folgenden Ueberblick:

1) Den Erforschungen bis zu jener Zeit zufolge nahm man an, dass die sekundären Geschlechtsmerkmale primär angelegt sind und dass nur deren Ausbildung durch unspezifische Geschlechtshormone gefördert werden.
2) Dass es möglich wäre, dass Oestrogene in den Leydig-Zellen produziert werden.
3) Dass die Nebennieren wahrscheinlich das steuernde Organ für die Gonaden seien.

Die Theorie der "dritten Gonade" (BOTELLA-LLUSIA, 1953) (74) schlägt vor, dass die Nebennierenrinde das Erfolgsorgan der Gonadotropin-Stimulation sei. Diesem Vorschlag zufolge kastrierten die Autoren (1952) ihre drei Patientinnen mit testikulärer Feminisierung (108) und behaupteten: "Durch die Operation werden sie noch weiblicher, was wohl dem Umstand zuzuschreiben ist, dass durch die Kastration die suprarenale vikariierende Funktion in Aktivität tritt, die bei diesen Frauen einen vorwiegend femininen Charakter hat". 1958 erwähnte er, dass bei seinen Patientinnen ein ausgesprochener Rückgang der sekundären Geschlechtsmerkmale nach der Kastration aufgetreten sei, was den verweiblichenden Charakter der Testes beweise (123). Damals nahm er an, dass das testikuläre Adenom (in 3 seiner Fälle nachweisbar) für die Feminisierung vor der Kastration verantwortlich war.

HARDER und MARSHALL 1958, (23) waren der Auffassung, dass die Sertolizellen dieser Adenome (in beiden ihrer Fälle vorhanden) die Androgene so veränderten, dass sie chemisch als Oestrogene identifiziert werden und einen unvollständigen Oestrogeneffekt bei diesem Typ der Intersexualität haben (124; 125; 126).

Behandlung.

Man sollte glauben, dass nach einer richtigen Diagnosestellung des relativ unkomplizierten Krankheitsbildes die Behandlung kein grosses Problem darstelle. Der Arzt übernimmt jedoch mit so einem Fall einige schwierige Entscheidungen, von denen das physische und psychische Wohl des Patienten abhängt.

1956 wurde ein Fall von testikulärer Feminisierung veröffentlicht (127), der zeigt, wie wichtig es ist, dass alle Faktoren zum vornherein abgeklärt werden:

Bei einem Kind, das unmissverständlich als Mädchen erzogen worden war und als solches die Schule besuchte, wurden anlässlich einer Hernienoperation Testes gefunden. Im Anschluss daran wurde sie als männlich erklärt und die Genitalien wurden mit mehreren Operationen maskulinisiert. Bei der Pubertät entwickelten sich Brüste, sodass die operative Entfernung derselben erwogen werden musste.

Eine richtige Beurteilung hingegen führt zu sehr befriedigenden Resultaten. Die in Frage kommende Behandlung (vorwiegend operativ mit der Möglichkeit einer unterstützenden Hormontherapie) soll nachstehend besprochen werden:

Der primären Amenorrhoe und Sterilität kann natürlich nicht abgeholfen werden.

Die Korrektur einer Klitorishypertrophie und vaginalen Missbildung ist mit einer relativ einfachen Operation zu erreichen. Verschiedene Techniken von vaginaler Plastik sind angewandt worden, einschliesslich der Bildung einer künstlichen Vagina (113; 130).

Durch Inguinalhernien verursachte Beschwerden müssen operativ behoben werden. Bei dieser Gelegenheit wird eine Biopsie der Gonaden vorgenommen. Die Gonaden werden nachher wieder zurückgelegt oder sie werden entfernt (70). An diesem Punkt gehen die Ansichten der verschiedenen Autoren scharf auseinander, mit bestimmten Unterschieden in ihren Auffassungen, Schlussfolgerungen und Empfehlungen. Die beiden entgegengesetzten Standpunkte sollen hier kurz beschrieben werden:

A) HAUSER (KELLER, KOLLER, WENNER, GLOOR) (70), v.MICULICZ-RADECKI (15) und SCHREINER (96) empfehlen:

1. Vor der Pubertät sollen die Gonaden auf keinen Fall entfernt werden, da die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale vom Oestrogen abhängen, das sie produzieren (73).
2. Die prophylaktische Kastration nach der Pubertät wird nicht unterstützt aus folgenden Gründen (70):

a) Es wird angenommen, dass die Gefahr von Karzinom nicht so gross ist, wie frühere Statistiken (MORRIS und Kieler Schule) dies angeben. HAUSER fand 10 Karzinome in 128 Fällen, wovon 8 geheilt wurden (6 davon waren Seminome) und 2 verstarben. Er hat den Eindruck, dass die meisten Tumoren relativ gutartig seien und dass die Malignitätsrate etwa bei 5% liege. v.MICULICZ-RADECKI glaubt, dass die Malignitätstendenz minderwertiger Gonaden noch nicht entschieden sei (15). SCHREINER ist gegen Kastration aller Patienten unter 40 und glaubt, dass die Statistiken nicht korrekt seien, da sie nur die Fälle ergriffen hätten, die wegen Tumorbildung in ärztliche Behandlung kamen und deren Intersexualität erst dabei entdeckt wurde. Er glaubt, dass die Malignitätsrate weit unter 9,6% liege (96).

b) Die Rate der Adenome (gutartigen Tumoren) sei viel grösser und die heutigen Beobachtungen ergeben oft keine Tumoren, da solche früher zu einer Diagnose führen.

c) die Gonaden bei der testikulären Feminisierung seien nicht einfach dystope Hoden, wie beim Kryptorchismus, sodass die Malignitätsrate der letzteren nicht übernommen und hier angewandt werden könne.

d) ferner werde durch die Kastration eines tumorfreien Patienten ein beschwerdefreies Individuum in eine Kranke verwandelt und es seien klimakterische Beschwerden, Gewichtszunahme (Publikation von 1933), postoperative Psychosen oder Depressionen (Publikationen von 1906 und 1911) möglich. Die Patientin sei für den Rest ihres Lebens an eine Medikation gebunden, was unnötig und kostspielig sei.

e) Die Kastration ändere plötzlich das Gleichgewicht und die künstliche Medikation sei wohl nicht imstande, die Sexualität und das Mammawachstum im natürlichen Ausmass, wie vor der Kastration, herzustellen.

f) Es sei falsch, eine Kastration damit begründen zu wollen, dass die Hoden nicht dem äussern Geschlecht und der Psychosexualität entsprechen. BOTELLA-LLUSIA, 1952, (108), glaubte, dass die Entfernung der Hoden die Patienten "noch weiblicher" machen würde. 1958 sprach er sich gegen Kastration aus, da ein Rückgang

der sekundären Geschlechtsmerkmale bei seinen operierten Fällen eingetreten war (123).

HAUSER fährt fort, dass natürlich Tumoren, Karzinome und Adenome entfernt werden sollen, jedoch keine makroskopisch gesunden Gonaden oder die andere Seite bei einseitigen Adenomen. Er befürwortet Probe-Laparatomien in allen Fällen von primärer Amenorrhoe um die Situation abzuklären und um in der Lage zu sein, eine Prognosis stellen zu können.

B) WILKINS (6), die Kieler Schule (PHILIPP, SCHAUMKELL, STANGE, STAMLER) (37; 103; 104; 128), MORRIS (69), KIRCHOFF (76), WEISER (107), PRADER (92), JONES (18), OLES (114), STERN und VANDERWORT (93), LISSER und ESCAMILLA (71), CHRISTOPHER (35), PASCHKIS und RAKOFF (2), sprechen sich dafür aus, dass

1. Gonaden nicht vor der Pubertät entfernt werden sollen wegen der sonst ausfallenden Oestrogenproduktion (37; 104).
2. Hingegen empfehlen diese Autoren die Kastration nach der Pubertät:
   a) MORRIS fand 7 maligne Tumoren unter den 82 von ihm gesammelten Fällen (69). HARDER (23), STERN und VANDERWORT (93) schreiben, dass in MORRIS'Serie von 29 Fällen mit intraabdominellen Gonaden 6 oder 20,6% maligne Veränderungen aufgewiesen hätten. STANGE fand bei 94 Fällen eine Malignitätsrate von 9,6% und in 7 von 26 Fällen fand er in den rudimentären und hochgradig hypoplastischen Gonaden echte Neubildungen (128). Dass bei diesen Gonaden eine Malignität häufiger auftrete als in normalen Testes, ist die Schlussfolgerung der meisten Autoren, was auch der Prozentsatz sein möge (10; 37; 73; 92; 94; 129 etc.).
   b) Aus der Literatur geht deutlich hervor, dass das Vorkommen von Adenomen häufig ist und manche Autoren vertreten die Ansicht, dass diese wahrscheinlich präkarzinomatös seien (3; 23; 81; 104).
   c) Alle Autoren sind sich einig, dass diese Gonaden kryptorchiden Testes ähnlich seien (70) und es ist seit langem bekannt, dass nicht deszendierte Hoden eine grössere Tendenz zur Malignität haben als normale Testes (10-50 mal grösser) (ANDERSON, 1961), (8). Ebenfalls hat die Erfahrung gezeigt, dass nach Lagekorrektur dystope Hoden eine 13,1%ige postoperative Malignitätsrate aufweisen (104).

d) Die Berichte der obigen Autoren, welche alle Kastrationen nach der Pubertät vorgenommen hatten und deshalb Erfahrung in postoperativen Veränderungen haben, geben keine Anhaltspunkte, die mit HAUSER's Behauptung, dass man mit der Kastration aus Gesunden Kranke mache, übereinstimmen. (HAUSER bezieht sich auf Publikationen aus den Jahren 1906, 1911, 1933).

e) Wie aus den Veröffentlichungen obiger Autoren hervorgeht, sind keine "Störungen im biologischen Gleichgewicht" festgestellt worden bei konsequenter Hormontherapie (welche, je nach der Art wie sie verabreicht wird, (88; 89; 96) nicht allzu teuer ist).

Es ist heute selbstverständlich, dass nach der Kastration mit der Oestrogen-Therapie eingesetzt wird und dass diese konsequent durchgeführt werden muss (88; 89). In Deutschland wird häufig Progynon (40 mg Depot pro Monat) (107) oder die Implantation von Oestrogen-Kristallen, z.B. Cyren-A Pressling von 25 mg alle 3-5 Monate (103) verwendet. Eine Kombination von Androgen mit Oestrogenen in Depotform (z.B. Femandren) wird empfohlen um das Wachstum der Sexualbehaarung zu fördern (70). In den USA scheint das orale Oestrogen (Premarin) bevorzugt zu sein (88; 89; 90).

f) Aus letzter Zeit liegen keine Berichte vor, nach denen eine Kastration vorgenommen worden wäre mit dem Motiv, die korrekte Psychosexualität zum Ausdruck bringen zu wollen.

Auch in der psychologischen Behandlung scheinen die Meinungen auseinanderzugehen; Einige Autoren glauben, dass die Patienten in vollständiger Unwissenheit belassen werden sollen (123), andere wieder haben offenbar zuviel gesagt und die Patienten damit erschreckt (93). Verschiedene andere haben die Situation im Verlauf der Behandlung sorgfältig erklärt (30; 66; 88; 89; 90). Alle Autoren stimmen darin überein, dass die Patienten als Mädchen erzogen werden sollen und die meisten finden es richtig, dass man ihnen das Gonaden- und Chromosomengeschlecht nicht mitteilt. Ebenfalls besteht eine Uebereinstimmung darin, dass ihnen offen gesagt werden soll, dass keine Menstruation auftreten werde und sie keine Kinder haben können. Die Empfehlungen, die im Abschnitt über die psychosexuelle Behandlung der Hermaphroditen erwähnt wurden, können auch bei

der testikulären Feminisierung gut angewendet werden (30).

Wir haben hier eine versteckte Form von Hermaphroditismus. Die Ambisexualität wird nicht vermutet und die Patienten sind fraglos als Mädchen bezeichnet und erzogen worden, sodass das zugewiesene Geschlecht durch die äusseren Genitalien allein diktiert wurden. Ihr anerzogenes Geschlecht und die Geschlechtsrolle stimmen natürlicherweise überein und sie erscheinen als geistig gesunde und ausgeglichene Individuen (66). Prognose: bei richtiger ärztlicher Behandlung ausgezeichnet.

Zusammenfassung.

Zur Einführung des Syndroms der testikulären Feminisierung wird eine Uebersicht der verschiedenen gonadalen Anomalien intrauteriner Herkunft gegeben. Das Spektrum des Hermaphroditismus wird zum Vergleich des Syndroms herangezogen. Die testikuläre Feminisierung wird dargestellt als eine Form der Intersexualität, bei welcher weibliche externe Genitalien und weibliche sekundäre Geschlechtsmerkmale mit männlichem Chromosomen- und Gonadengeschlecht vorhanden sind. Uterus und Vagina können fehlen oder sind rudimentär. Häufig werden beobachtet: fehlende oder spärliche Geschlechtsbehaarung, Hernien, tubuläre Adenome, familiäres Vorkommen.

Die Befunde des Syndroms werden diskutiert und eine allgemeine Uebersicht der neueren Fälle wird präsentiert, von denen drei ausführlich beschrieben werden. Die verschiedenen Theorien über die Aetiologie und Therapie werden gegeben, wobei den psychosexuellen Aspekten besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird.

Literatur.

(1) THOMPSON, W.O. in Cecil, R.L. and Loeb, R.F.: A textbook of Medicin, 795, Philadelphia, 1956, W.B.Saunders Company.

(2) PASCHKIS, K.E., RAKOFF, A.E., CANTAROW, A.: Clinical Endocrinology, 300, 387, 472, 595, 872, New York, 1958, Hoeber-Harper Book.

(3) MORRIS, J.M. and SCULLY, R.E.: Endocrine Pathology of the Ovary, 15, 40, 65, 82, 97, 103, 117, St.Louis, 1958, The C.V. Mosby Company.

(4) McKAY, D.G., HERTIG, A.T., ADAMS, E.C., DANZIGER, S., Anat.Rec. 117: 201, 1953, (zit.n.MORRIS und SCULLY, 1958).

(5) CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology III, 21, 169, Philadelphia, 1952, The Blakiston Company.

(6) WILKINS, L.: Pediatrics, 26: 846, 1960.

(7) HASCHE-KLÜNCHER, R. in Overzier: Die Intersexualität 497, 506, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag.

(8) ANDERSON, W.A.D.: Pathology, 649, St.Louis, 1961, The C.V.Mosby Co.

(9) NELSON, W.E.: Textbook of Pediatrics, 1098, 1252, 1266, 1453, Philadelphia, 1957, W.B.Saunders Company.

(10) GRUMBACH, M.M. in Cecil, R.L. and Loeb, R.F.: A textbook of Medicine I, 745, Philadelphia, 1959, W.B.Saunders Company.

(11) OVERZIER, C. und HOFFMANN, K. in Overzier, C.: Die Intersexualität, 409, Stuttgart, 1961 Georg Thieme Verlag.

(12) POTTER, E.: Pathology of the Fetus and the Newborn, 138, 287, 396, Chicago, 1952, The Year Book Publishers Inc.

(13) STEIN, I.F. and LEVENTHAL, M.L.: Am.J.Obst.& Gynec.29: 181, 1935, (zit.v. MORRIS and SCULLY, 1958).

(14) WITSCHI, E.: Contrib.Embryol.32: 69, 1948, (zit.v. MORRIS and SCULLY, 1958).

(15) v.MIKULICZ-RADECKI, F.: Z.Geburtsh.Gynäk. 152: 1, 1959.

(16) DIEKE, W.: Zentralbl.f. Gynäk. 78: 889, 1956.

(17) TURNER, G.: General Endocrinology, 223, Philadelphia, 1955, W.B.Saunders Company.

(18) JONES, H.W. and SCOTT, W.W.: Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders, 53, Baltimore, 1958, Williams and Wilkins Company.

(19) Von NEUGEBAUER, F.L.: Hermaphroditismus beim Menschen, Leipzig, 1908, W.Klinkhart, (zit.v.MORRIS, 1957).

(20) OVERZIER, C.: Die Intersexualität, 182, Einführung, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag.

(21) MORRIS, J.M.: J.A.M.A. 163: 538, 1957.

(22) POCKRANDT, H., und BRUNKOW, H.: Zentralbl.f.Gynäk. 78:927, 1956.

(23) MARSHALL, H.K. and HARDER, H.I.: Obstetrics and Gynecology, 12: 284, 1958.

(24) Therapeutic Notes: Classification of Intersex, 224, 1961, Parke-Davis Co.

(25) Therapeutic Notes: Chromatin Sex Determination, 108, 1959, Parke-Davis Co.

(26) PRATT, J.P.: Amer.J.Obstet. & Gyn., 68/I: 341, 1954.

(27) BLATTNER, R.: J.of Pediat., 56: 425, 1960.

(28) JACOBS, P.A., BAIKIE, A.G., BROWN, W.M.C. et al.: Lancet II: 591, 1959.

(29) ZEISEL, H.: Münch.Med.Wschr., 102: 308, 1960.

(30) MONEY, J., HAMPSON, J.G., HAMPSON, J.L.: Bull.Johns Hopkins Hosp., 97: 284 und 301, 1955.

(31) MONEY, J. in Ellis, A. and Abarbanel, A.: The Encyclopedia of Sexual Behavior I, 473, New York, 1961, Hawthorn Books Inc.

(32) LAMMERS, H.J.: Zentralbl. f. Gynäk., 79: 1485.

(33) WILKINS, L., GRUMBACH, M.M., VAN WYK, J.J., SHEPARD, T.H.: Pediatrics, 16: 287, 1955, (zit.n. Anderson W.A.D.).

(34) HEINBECKER, P., O'NEAL, L.W., ACKERMAN, L.V.: Surg.Gynec.& Obst., 105: 21, 1957.

(35) WEYRAUCH, H.M. in Davis, L.: Christopher's Textbook of Surgery, 919, Philadelphia, 1960, W.B.Saunders Company.

(36) HOFFENBERG, R., JACKSON, W.P.U.: South African M.J., 30: 417, 1956

(37) PHILIPP, E.: Wien.Med.Wschr., 109: 53, 1959.

(38) FORD, C.E., JONES, K.W. et al.: Lancet, I: 711, 1959.

(39) JACOBS, P.A., HARNDEN, D.G., BROWN, W.M.B. et al.: Lancet, I: 1213, 1960.

(40) GRUMBACH, M.M., VAN WYK, J.J., WILKINS, L.: J.of Clin.Endocr.& Met., 15: 1161, 1955.

(41) CARR, D.H., BARR, E.R. et al.: J.Clin.Endocr.& Met., 21: 491, 1961.

(42) MONRA, de A.C. and BASTO, L.P.: J.Urol., 56: 725, 1946, (zit. nach Anderson, W.A.D.).

(43) ANDREOLI, C., COLOMBO, C., DE SARIO, G.S., GARIBALDI, B.: Minerva med., 49: 4086, 1958.

(44) KAPLAN, N.M.: New England J.of Med., 261: 641, 1959.

(45) BARR, M.L.: Science, 130: 679, 1959, (Zit.v.Wilkins and Shah).

(46) SHAH, P.N., SUBRAY, N.N., MAHAJAN, D.K., PAYMASTER, Jal C., DAVE, M.J., TIWARI, R.: J.Clin.Endocr.& Met., 21: 727, 1961.

(47) Seminar: Endocrinology in Male and Female Development, 14, 16, 1952, Sharp & Dohme, Inc., Philadelphia.

(48) WINDLE, W.F.: Physiology of the Fetus, 195, Philadelphia, 1940, W.B.Saunders Company.

(49) LAMY, M., FRENZAL, J., JASSO-MUHLSTEIN, N., et al.: Bull.Fed. Gynek. Obstet. Franc , 12: 147, 1960.

(50) GRUMBACH, M.M., DUCHARME, J.: Fertil Steril, 11: 157, 1960.

(51) JEUNE, M., BERTRAND, J., JAILLER, R.: Pediatrie, 15: 421, 1960.

(52) Brit.Med.J., 5200: 723 (1960).

(53) JONES, H.W., WILKINS, L.: Fertil Steril, 11: 148, 1960.

(54) JOLLY, H.: Proceedings of the Royal Soc.of Med., 52: 300, 1959.

(55) VALENTINE, G.H.: Arch.Dis.Childh., 34: 495, 1959.

(56) BARR, M.L. and BERTRAM, E.G.: Nature, 163: 676, 1949, (zit.v. What's New).

(57) HAM, A.W.: Histology, 63, Philadelphia, 1953, J.B.Lippincott Co.

(58) What's New: Sex detection in Human Blood and Skin, 193, 11, 1956.

(59) DAVIDSON, W.M. and SMITH, D.R.: Brit.Med.J., 2: 6, 1954, (zit.v. What's New).

(60) ASHLEY, D.J.and JONES, C.H.: Lancet, 1: 240, 1958, (zit.v. Therapeutic Notes, 1959).

(61) ASHLEY, D.J. & JONES, C.H.: Lancet, 1:240, 1958, (zit.v. Therapeutic Notes, 1959).

(62) GRAF, R.: Med.Klin., 53: 1946, 1958.

(63) LENZ, W.: Dtsch.med.Wschr., 81: 1476, 1956.

(64) SWERSIE, A.K.: J. of Urol., 84: 771, 1960.

(65) SMITH, C.C.W.: Arch.Dis.Childh., 35:402, 1960.

(66) MONEY, J., HAMPSON, J.G., HAMPSON J.L.: Bull.Johns Hopkins Hosp., 98: 43, 1956.

(67) BERGE, T.: Gynaecologia, Basel, 149/2: 1128, 1960.

(68) THOMPSON, I.M. and STRAFFON, R.: J.of Urol., 84:406, 1960.

(69) MORRIS, J.M.: Am.J.Obst.& Gynec., 65: 1192, 1953.

(70) HAUSER, G.A. in Overzier, C.: Die Intersexualität, 261, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag.

(71) LISSER, H. and ESCAMILLA, R.F.: Atlas of Clinical Endocrinology, 337, St.Louis, 1962, The C.V. Mosby Co.

(72) PHILIPP, E.: Dtsch.med.Wschr., 81: 1298, 1956.

(73) SPURNY, J. und ULM, R.: Wien.Med.Wschr., 108: 886, 1958.

(74) HAMMERSTEIN, J.: Archiv f. Gynäk., 190: 285, 1958.

(75) LUBS, H.A., VILAR, O., BERGENSTAL, D.M.: J.Clin.Endocr.& Met., 19: 1110, 1959, (zit.n.Lisser and Escamilla and Salassa et al.).

(76) KIRCHOFF, H.: Med.Klinik, 53: 1636, 1958.

(77) MORII, S., MOURI, S.: Transactiones Soc. Path. Japanicae, 47: 570, 1958.

(78) WAGNER, R.: Wien.Klin.Wschr., 67/II: 659, 1955.

(79) TAILLARD und PRADER, A.: J.Génét. humaine, 6: 13, 1957.

(80) MAGGI, 1949, (zit.n.Hauser, G.A. in Die Intersexualität, 261, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag).

(81) SCHNEIDER, R.W., VAN OMMEN, R.A., HOERR, S.O.: J.Clin.Endocrin., 12: 423, 1952, (zit.n. Hauser, G.A., Die Intersexualität, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag).

(82) KRUG, E.E., McGUIGAN, H.A.: An Introduction to Materia Medica and Pharmacology, 466, St.Louis, 1951, The C.V.Mosby Company.

(83) HAMMERSTEIN, J.: Z.f.Geburtsh. und Gynäk., 152:24, 1959.

(84) WITSCHI, E. and MENGERT, W.F.: J.Clin.Endocrin., 2: 279, 1942, (zit.n.Hauser, G.A.: Die Intersexualität, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag).

(85) WARD-McQUAID, J.N. and LENNON, G.G.: Surg.Gynec.& Obst., 90 : 96, 1950.

(86) ZUSPAN, F.P.: Amer. J. Obstet. & Gyn., 80: 454, 1960.

(87) ELLIS, A. and Abarbanel, A.: The Encyclopedia of Sexual Behavior I, 422, New York, 1961, Hawthorn Books, Inc.

(88) M.N.1, Die Angaben für diesen Fall stammen aus der Krankengeschichte des Glendale Memorial Hospital, Glendale, California und aus der Krankengeschichte der Arztpraxis von Dr.H.K.Marshall, Facharzt für Gynäkologie, und aus persönlichen Besprechungen mit Dr.H.K.Marshall und Dr.H.I.Harder, Pathologe.

(89) M.N.2, Die Angaben stammen aus gleicher Quelle wie (88).

(90) P.I., Die Angaben für diesen Fall stammen aus der Krankengeschichte des Glendale Memorial Hospital, Glendale, California, und aus persönlichen Besprechungen mit Dr.W.H.Phillips, Facharzt für Gynäkologie, Dr.W.K.Bullock und Dr.H.R.Fisher, Pathologen.

(91) JOST, A.: Schweiz.Med.Wschr., 87: 275, 1957.

(92) PRADER, A.: Schweiz.Med.Wschr., 87: 278, 1957.

(93) STERN, O.N. and VANDERVORT, W.J.: New England J.Med., 254: 787, 1956.

(94) SALASSA, R.M., PARIS, J., MATTOX, V.R. et al.: J.Clin.Endocr. & Met., 21: 506, 1961.

(95) CLARK, A.1898, ABEL, R. 1891, HEYN, A. 1910, (zit.n.MORRIS, J.M.: Am.J.Obst. & Gynec., 65: 1192, 1953).

(96) SCHREINER, W.E.: Geburtsh. und Grauenheilk., 19: 1110, 1959.

(97) KOZOLL, D.D.: Arch. Surg.,45: 578, 1945, (zit.n.Anderson, W.A.D.: Pathology, St.Louis, 1961, The C.V.Mosby Co.).

(98) BEST, C.B. and TAYLOR, N.B.: The Physiological Basis of Medical Practice, 847, 871, Baltimore, 1955, Williams & Wilkins Co.

(99) NETTER, LUMBROSE u. Mitarbeiter, 1958, (zit.n.Hauser, G.A. in Die Intersexualität, 261, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag).

(100) CHU, E.H.Y., GRUMBACH, M.M., MARISHIMA, A.: J.of Clin.Endocr. & Met., 20: 1608, 1960.

(101) LENNOX, 1959, (zit.n.Hauser, G.A. in Die Intersexualität, 261, Stuttgart, 1961, Georg Thieme Verlag).

(102) STEWART, J.S.S.: Lancet, II: 592, 1959.

(103) PHILIPP, E., STAEMMLER, H.J., STANGE, H.H.: Dtsch.med.Wschr., 80: 1721, 1955.

(104) SCHAUMKELL, K.W. und STANGE, H.H.: Zentralbl.f.Gynäk., 78: 1449, 1956.

(105) STAEMMLER, H.J., STANGE, H.H., RUMPHORST, K.: Geburtsh.u. Frauenheilk., 17: 205, 370, 1957.

(106) KÖNIG, P.A.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 20: 166, 1960.

(107) WEISER, P.: Med.Klinik, 56: 137, 1961.

(108) BOTELLA-LLUSIA, J. und NOGALES, F.: Archiv für Gynäk., 182: 675, 1953.

(109) BRATTY, D.C., CHAMP, C.J., SWYER, G.I.M., WILLIAMS, D.I.: British Med. J., I: 1369, 1953.

(110) MATTHAEI, H.: Zentralbl.f.Gynäk., 76: 1355, 1954.

(111) SCHÖNTHALER, J.: Zentralbl.f.Gynäk., 77: 1867, 1955.

(112) PATZETT, V.: Roux Arch., 148: 195, 1955.

(113) HAUSER, G.A., KELLER, M., KOLLER, T.H., WENNER, R., GLOOR, F.: Schweiz.Med.Wschr., 87: 1573, 1957.

(114) OLES, H.: Zentralblatt f.Gynäk., 80: 1877, 1958.

(115) FOCHEM, K., NORIK, G.: Geburtsh.u.Frauenheilk., 17: 957, 1957.

(116) KESSLER, A.: Geburtsh.u.Frauenheilk., 19: 31, 1959.

(117) GREENE, R.R.: J.Clin.Endocr., 4:355, 1944, (zit.n. Zuspan, F.P.)

(118) WILKINS, L.: The Diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence, Springfield, 1957, Thomas. (zit.n. Hauser, G.A., 1961, und Hammerstein, J., 1959).

(119) PETTERSON, G. and BONNIER, G.: Hereditas, Lund, 23: 49, 1937, (zit.n. Chu, E.H.Y. et al., 1960, and Stewart, J.S.S., 1959).

(120) DANON, M.: Schweiz.med.Wschr., 87: 294, 1957.

(121) GRUMBACH, M.M. and BARR, M.L.: Recent Progress in Hormone Research, 14: 255, 1958, (zit.n.Jacobs, P.A. et al., 1959, und Chu, E.H.Y. et al., 1960).

(122) NILSSON, I.M., BERGMAN, S., REITALU, J., WALDENSTROM, J.: Lancet, II:264, 1959.

(123) Persönliche Mitteilung von BOTELLA-LLUSIA, J. an HARDER, H.I., 1958.

(124) SHIPPEL, S.:Jour.of Obst. and Gyn. of the British Empire, 57:362, 1950.

(125) BURROWS, H.: Biological Actions of Sex Hormons, 103, 109, 319, 1945, Cambridge University Press.

(126) GOODWIN, W.E. and SCOTT, W.W.: J.of Clin.Endocr., 9:579, 1949.

(127) WIEDEMANN, H. et al.: Münch.med.Wschr., 98:1090, 1956, (zit. nach PRADER, A.).

(128) STANGE, H.H.: Zentralbl.f.Gynäk., 80:1503, 1958.

(129) TETER, J. and TARLOWSKI, R.: Am.J.Obst.& Gyn., 79:321, 1960.

(130) BULSKA, M., TETER, J., RUSZKOWSKI, J.: Ginek.Pol, 31:9, 1960.

(131) KOLLER, Th.: Schweiz.med.Wschr. 73:191, 1943, (zit.n.WEISER, P.).

(132) Bericht von HARDER, H.I., Pathologe.

Herrn Professor Dr. Fikentscher danke ich für die Ueberlassung des Themas und Frau Dr. Will für ihre Hilfe bei der Durchführung.

Lebenslauf

Ich wurde 1926 in Alix, Alberta, Canada, geboren. Meine Eltern übersiedelten 1929 nach Long Beach, Californien, U.S.A., wo ich von 1931 - 1944 die Elementar- und Mittelschule besuchte. Nach Abschluss der High School absolvierte ich vier Jahre College (pre-med.) an der University of Manitoba, Winnipeg, Canada, und beendete dort meine Studien 1948 mit dem Bachelor of Science-Diplom.

1951 erwarb ich nach dreijähriger Ausbildung nebst Praktikum das staatliche Diplom als medizinisch-technische Assistentin in Californien und arbeitete in diesem Beruf, bis ich 1957 das Medizinstudium aufnahm. Daneben besuchte ich von 1952 - 1955 das College des Bible-Instituts in Los Angeles und schloss dort mit dem Bachelor of Arts-Diplom für Philosophie ab.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1957 an der Universität München und bestand dort im Herbst 1960 das Physikum. Nach zwei weiteren Semestern in München begab ich mich für ein Semester nach Erlangen. Anschliessend kam ich für die letzten drei Fachsemester nach Tübingen und beschloss dort meine Studien im Frühjahr 1964 mit dem Staatsexamen.